

**Caracterización clínica, serológica, sociodemográfica y mortalidad de
pacientes con vasculitis sistémica primaria atendidos en dos centros de
referencia de la ciudad de Pereira Risaralda durante periodo 2016-2018**

Eliana Lucía Rodríguez Suárez

Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Especialización en Medicina Interna

Pereira

2021

Caracterización clínica, serológica, sociodemográfica y mortalidad de pacientes
con vasculitis sistémica primaria atendidos en dos centros de referencia de la
ciudad de Pereira Risaralda durante periodo 2016-2018

Eliana Lucía Rodríguez Suárez

Trabajo de grado para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Directores de trabajo de grado:
Dra. Tatiana Álvarez Vera
Dra. Lina María Saldarriaga Rivera

Universidad Tecnológica de Pereira
Facultad de Ciencias de la Salud
Especialización en Medicina Interna
Pereira
2021

DEDICATORIA

A mis padres, mi faro en el camino

AGRADECIMIENTOS

A toda mi familia que me ha acompañado en el camino.

Docentes, colegas que han participado en la elaboración de esta tesis.

TABLA DE CONTENIDO

Contenido

1. RESUMEN	9
2. INTRODUCCIÓN	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	14
4. OBJETIVOS	16
4.1. General	16
4.2. Específicos	16
5. MARCO REFERENCIAL	17
5.1. PALABRAS CLAVE	17
5.1.1. Términos DeCS:	17
5.1.2. Términos MeSH:	18
6. MARCO DE ANTECEDENTES	19
7. MARCO CONCEPTUAL	22
7.1. Vasculitis	22
7.2. Vasculitis de grandes vasos	22
7.3. Vasculitis de medianos vasos	22
7.4. Vasculitis de pequeño vaso	22
7.5. Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA)	22
7.6. Características clínicas	24
7.6.1. Vasculitis de grandes vasos	25
7.6.2. Vasculitis de mediano vaso	26
7.6.3. Pequeño vaso	27
7.7. ESCALAS DE SEVERIDAD	29
7.7.1. BVAS:	29
8. METODOLOGÍA	32
8.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	32
8.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	42
8.3. PLAN DE ANÁLISIS	44
9. ASPECTOS ÉTICOS	45

10.	RESULTADOS.....	46
10.1.	RESULTADOS ANALISIS UNIVARIADO	46
10.2.	RESULTADOS ANÁLISIS BIVARIADO.....	57
10.3.	RESULTADOS ANÁLISIS MULTIVARIADO	61
11.	DISCUSIÓN	63
12.	BIBLIOGRAFÍA.	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Criterios arteritis de células gigantes	33
Tabla 2.	Criterios Arteritis de Takayasu	33
Tabla 3.	Criterios enfermedad de Behcet	33
Tabla 4.	Criterios panarteritis nodosa	34
Tabla 5.	Criterios púrpura de Henoch-Schönlein	34
Tabla 6.	Criterio púrpura por Hipersensibilidad	34
Tabla 7.	Criterios enfermedad de Buerger	35
Tabla 8.	Criterios enfermedad de Kawasaki	35
Tabla 9.	Criterios granulomatosis eosinofílica con Poliangiitis	35
Tabla 10.	Criterios granulomatosis eosinofílica con Poliangiitis	36
Tabla 11.	Criterios vasculitis primaria del Sistema Nervioso Central (SNC)	37
Tabla 12.	Criterios clasificatorios Chapell Hill 2012: (J. C. Jennette et al., 2013) 42	
Tabla 13.	Variables independientes utilizadas en los análisis estadísticos.	43
Tabla 14.	Tipos de infecciones presentadas	51
Tabla 15.	Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS v 3.0	52
Tabla 16.	frecuencia de valores de creatinina	54
Tabla 17.	Distribución de frecuencias por Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS).....	55
Tabla 18.	Frecuencia de realización de biopsia y tipo de biopsia realizada	56
Tabla 19.	Impacto de los hallazgos de laboratorio en el índice de actividad de Birmingham de vasculitis	59
Tabla 20.	Modelo de predicción de mortalidad para los pacientes con vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA	61
Tabla 21.	Rendimiento del modelo de predicción de mortalidad para los pacientes con vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65(1):1-11	23
Figura 2.	Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65(1):1-11	24
Figura 3.	Aspecto clínico sugestivo de arteritis temporal. (tomado de Masson C. Therapeutic approach to giant cell arteritis. Joint Bone Spine 2012;79(3):219–27) 26	
Figura 4.	El Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) version 3.0	31
Figura 5.	Distribución por sexo	46
Figura 6.	Distribución de acuerdo a la edad	47
Figura 7.	Distribución por régimen de afiliación al sistema de seguridad social	48
Figura 8.	Distribución de acuerdo a estrato socioeconómico	48
Figura 9.	Número de hospitalizaciones	49
Figura 10.	Infecciones presentadas	50
Figura 11.	Número de recaídas	52
Figura 12.	Curva ROC	62

1. RESUMEN

Las vasculitis sistémicas primarias, son un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan fisiopatológicamente por necrosis y destrucción de los vasos sanguíneos y una respuesta inflamatoria asociada. Se clasifican de acuerdo al tamaño de los vasos afectados en vasculitis de gran vaso, mediano, pequeño vaso y vaso variable de acuerdo a lo propuesto por el consenso Chapel Hill revisado en 2012 y a los criterios del colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1990 (Fries et al., 1990).

Este grupo de enfermedades, tienen diversas manifestaciones clínicas de acuerdo a los órganos afectados, comprometiendo principalmente la piel, el sistema nervioso, sistema cardiovascular, renal y pulmonar y presentando un compromiso multisistémico en gran parte de los casos. Esto, hace que tengan un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes, daño orgánico a largo plazo y alta mortalidad, siendo esta última de hasta el 80% si no se realiza un diagnóstico y manejo apropiado. Los tratamientos inmunosupresores utilizados hoy en día tanto durante la inducción como en el mantenimiento, han reducido de forma importante los desenlaces adversos de los pacientes. (Tan et al., 2017).

La actividad clínica de las VSP se puede determinar a través del Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) en su versión 3.0, es una lista de 56 elementos clínicos de las vasculitis sistémicas, agrupados en 9 órganos o sistemas. El puntaje va de 0 a 63 puntos. A mayor puntaje mayor actividad y sirve como herramienta de seguimiento determinando cambios significativos con una variación mayor a 16 puntos. ("Birmingham Vasculitis Activity Score," 2020)

El presente estudio es una investigación de tipo observacional, de corte transversal, retrospectivo, en el que se investigan las características clínicas, serológicas, sociodemográficas y se establece la tasa de mortalidad de los pacientes con vasculitis sistémicas primarias en el periodo comprendido entre 2016 a 2018 atendidos en dos centros de referencia de la ciudad de Pereira.

De todos los registros clínicos revisados de las atenciones de los pacientes por el servicio de Reumatología y Medicina interna entre 2016 a 2018, se incluyeron en el estudio 57 pacientes que cumplieron los criterios propuestos para la presente investigación para ser caracterizados. Se recolectaron los datos clínicos, sociodemográficos, serológicos y el seguimiento de los pacientes a partir de los registros clínicos incluidos en las bases de datos de los hospitales participantes en el trabajo.

Dentro de los resultados, se destaca que el subtipo de VSP de mayor prevalencia en el estudio fueron las vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA, con más de la mitad de los casos, con una preponderancia del sexo femenino y una edad de

presentación de 60 años o más, además de una procedencia urbana, régimen de afiliación al sistema de seguridad en salud contributivo y estrato socioeconómico 1. Las principales comorbilidades encontradas en los pacientes fueron la HTA, hipotiroidismo y ERC. El tiempo de diagnóstico se pudo determinar en 54 de los 57 pacientes, y se tomaron como determinantes el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de diagnóstico, esto osciló entre los 0 días y los 4298 días. El 78.94% de los pacientes tuvo 2 o más hospitalizaciones, y el 63.16% de los pacientes tuvo al menos una recaída.

Para medir la actividad de la enfermedad, se calculó el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS v 3.0), obteniendo un puntaje mayor a 20 puntos en el 53.05% de los pacientes, evidenciando una alta actividad de la enfermedad.

Las principales manifestaciones clínicas documentadas en este grupo de pacientes, incluyeron el compromiso sistémico dado por fiebre, artralgias y pérdida de peso, manifestaciones cutáneas, otorrinolaringológicas dadas por bloqueo nasal / secreción crónica / formación de costras / úlceras nasales y síntomas de sinusitis crónica. Compromiso pulmonar principalmente dado por hemoptisis masiva/hemorragia alveolar, asma crónica, nódulos pulmonares o cavidades y compromiso endobronquial y compromiso renal en el 47.37% de los casos, principalmente dado por hematuria proteinuria y deterioro de la tasa de filtración glomerular, presentándose incluso como enfermedad renal en etapa terminal; el compromiso neurológico también fue importante en nuestros pacientes, sobre todo a nivel de sistema nervioso periférico, presentado como neuropatía de tipo sensorial. La presentación cardiovascular y gastrointestinal fue poco frecuente en esta investigación.

Los hallazgos paraclínicos fueron extensos, siendo la leucocitosis con neutrofilia, la anemia, los reactantes de fase aguda, la función renal y el sedimento urinario los que más tuvieron relación con los subtipos de vasculitis y el desenlace de mortalidad.

En este grupo de pacientes evaluado, la mortalidad fue del 10.53% y se encontró que sus principales determinantes fueron la edad mayor a 70 años, los puntajes altos del BVAS, la presencia de anemia, los reactantes de fase aguda elevados, el compromiso de la función renal y el sedimento urinario activo, pero las variables que mejor explicaron este desenlace fueron la presencia de fiebre, hipertensión pulmonar y el BVAS alto, con estas últimas características se propuso hacer un modelo de predicción de mortalidad que es capaz de detectar 7 pacientes en riesgo por cada 10 con el diagnóstico de VSP.

En conclusión, la presente investigación evidencia la alta prevalencia de vasculitis sistémicas primarias en la población pereirana estudiada, principalmente representadas por las vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCAS, cuyas manifestaciones clínicas son diversas con compromiso multiorgánico y alta actividad de la enfermedad, lo que condiciona una mortalidad elevada, por lo cual es importante generar herramientas que permitan impactar estas tasas de

desenlaces adversos, para lo cual se identificaron los principales factores clínicos y paraclínicos implicados.

2. INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un conjunto heterogéneo de entidades patológicas caracterizadas por inflamación y daño de los vasos sanguíneos (vénulas, capilares, arteriolas de mediano y gran calibre) (Iglesias-Gamarra et al., 2007), los cuales producen necrosis y trombosis de acuerdo a los vasos afectados presentando diversas manifestaciones clínicas derivadas de estos procesos fisiopatológicos que dependen del vaso comprometido, del sitio y la extensión afectada.

Se clasifican según los criterios definidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990 y de acuerdo a la nomenclatura definida por el consenso Chapel Hill revisado en 2012 en vasculitis de Grandes vasos, medianos vasos, pequeños vasos y esta última a su vez se subdivide en asociada a ANCA y a inmunocomplejos (J. Charles Jennette et al., 1994). Sin tratamiento y reconocimiento diagnóstico oportuno, la mortalidad puede ser tan alta como el 80% (Tan et al., 2017).

En la literatura internacional, se encuentran numerosas publicaciones de reportes y series de casos de estas enfermedades heterogéneas, además de estudios de cohortes de seguimiento de estos pacientes, caracterizando estas patologías y determinando su comportamiento en el tiempo, con respecto a desenlaces de mortalidad y complicaciones a largo plazo tanto derivadas de la misma como de la terapéutica. (Little et al., 2010), (Hasegawa et al., 2015), (Durand & Thomas, 2012), (Flossmann et al., 2011).

En Latinoamérica, las publicaciones son más escasas; y “existe una gran carencia de datos estadísticos; por ello es muy difícil conocer con exactitud la prevalencia y la incidencia de las vasculitis primarias; sólo podemos conocer cuáles son las vasculitis más frecuentes de cada uno de los países, de acuerdo a las diferentes publicaciones regionales, nacionales o internacionales” (Iglesias-Gamarra et al., 2007). En 2005 se llevó a cabo un estudio descriptivo, que evaluó la epidemiología de las Vasculitis Sistémicas Primarias (VSP): Poliangeítis Microscópica (MPA), Granulomatosis de Wegener (GW), Poliarteritis Nodosa (PAN) y Síndrome de Churg-Strauss (SCS) en una población latinoamericana bien definida. La incidencia anual de VSP en los 14 años de estudio fue 5,16/millón. (Iglesias-Gamarra et al., 2007). Al realizar la búsqueda de literatura en las bases de datos en español, se encuentran reportes de caso de pacientes de México (Paredes-rivera & Torres, 2017), Argentina, Brasil y Colombia principalmente. Otra publicación importante en cuanto a caracterización de pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria, se desarrolló en Madrid España entre enero de 1991 a marzo de 2001, fue un estudio retrospectivo que caracterizó las vasculitis de pequeño y mediano vaso. (González Quijada et al., 2003).

En Colombia, hay pocas publicaciones sobre la caracterización de este grupo heterogéneo de enfermedades, y se encuentran trabajos que caracterizan un

subgrupo de vasculitis (Castillo et al., 2014). El estudio más importante referenciado a nivel Nacional se publicó en 2009, fue de carácter retrospectivo, cuyo objetivo yació en describir la frecuencia de las Vasculitis Sistémicas Primarias en Colombia y compararlas con lo informado en otros países de Latinoamérica (LA), los autores, identificaron 857 casos de vasculitis primaria en 64 años de estudio; de las cuales, la enfermedad de Takayasu fue la vasculitis más frecuente en un 13,3%.(Ochoa et al., 2009). No se cuenta con otras investigaciones de esta índole.

En Pereira, en los últimos años, ha habido un aumento de los casos atendidos por vasculitis sistémica primaria, sin tener un dato claro sobre la prevalencia real de estas patologías, y no se cuenta con una base de datos de estos pacientes para saber su comportamiento clínico, características, sociodemográficas y serológicas; es por esto, que se desconoce el comportamiento de las vasculitis a nivel regional; no se sabe la causa de las hospitalizaciones y complicaciones de estos pacientes, así como su tasa de mortalidad.

El presente estudio, es el primero que se desarrolla en el país y la región con estos objetivos, siendo fundamental para sentar un precedente investigativo que permita obtener los datos para su uso posterior en miras a mejorar la atención y el seguimiento de estos pacientes.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Dado que las Vasculitis Sistémicas Primarias son un grupo de patologías asociadas a alta mortalidad en ausencia de diagnóstico oportuno, se requiere un alto índice de sospecha por parte del clínico para lograr su reconocimiento, pues por su rareza y baja frecuencia de presentación, con incidencia anual combinada cerca de 100 casos por millón de habitantes (Neil Basu, Richard Watts, 2010), su identificación y tratamiento tiende a retrasarse, por lo cual los pacientes son expuestos a mayor riesgo de mortalidad, siendo más elevada en el grupo de vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA donde la tasa de mortalidad anual del paciente sin diagnóstico y tratamiento puede ser tan alta como el 80% al año, y media de supervivencia de 5 meses (Tan et al., 2017). Mientras que, el inicio de la terapia inmunosupresora con corticosteroides aumenta la sobrevida en un 48% y si se asocia a ciclofosfamida u otras terapias inmunomoduladoras puede aumentar en un 80%, beneficiando ampliamente a estos pacientes y evitando que tengan impacto cardiovascular y renal (Westman et al., 2015)

En Pereira y el eje cafetero, es desconocido el comportamiento de estas patologías, es por esto que su caracterización sociodemográfica, clínica y serológica permitirá la visualización de estas enfermedades; siendo estos hallazgos útiles para subsanar, en parte, el vacío existente en el conocimiento de la comunidad médica de la región y del país para impulsar estrategias de reconocimiento clínico patológico.

Por otro lado, ésta sería la primera investigación de este tipo en llevarse a cabo en el departamento, puesto que no existe hasta el momento un documento base que sirva para la realización de nuevos estudios sobre las Vasculitis Sistémicas Primarias en la región.

Estos hallazgos no solo favorecerán a la población que padece este grupo heterogéneo de enfermedades, sino que, al establecer la prevalencia de las patologías en la ciudad, será posible que muchos pacientes que no tienen diagnóstico claro se beneficien de los tratamientos inmunosupresores específicos que garanticen una disminución de las recaídas, ya que cerca del 50% de pacientes tienden a recaer dependiendo del tipo de vasculitis y de los marcadores serológicos que expresen, como por ejemplo PR3 ANCA, por tanto, se debe garantizar terapia de inducción y mantenimiento a largo plazo para mantener una supervivencia libre de recaídas (Westman et al., 2015) .

El Hospital Universitario San Jorge (HUSJ), es una Empresa Social del Estado que presta servicios de salud de mediana y alta complejidad, es el centro de referencia para la población del departamento de Risaralda y ciudades aledañas, con una importante función como sitio de entrenamiento para médicos de múltiples especialidades y estudiantes de pregrado, así como la Clínica los Rosales, centro de tercer nivel de la ciudad que tiene amplia cobertura en salud para los Risaraldenses y pacientes del Norte del Valle. Es de vital importancia determinar la

prevalencia y caracterización de estas patologías ya que esta información será de gran relevancia para las mismas instituciones prestadoras y promotoras de salud de la región dado que les permitirá conocer el comportamiento “en vida real” de estas condiciones infrecuentes, y permitirá sentar, además, una base de datos para el desarrollo de ensayos clínicos o estudios de cohorte futuros que permitan seguir los pacientes y determinar desenlaces desconocidos hasta el momento.

4. OBJETIVOS

4.1. General

Describir las características CLINICAS, SEROLOGICAS, SOCIODEMOGRAFICAS y MORTALIDAD en la población con Vasculitis Sistémica Primaria atendida en dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Pereira durante 2016-2018.

4.2. Específicos

Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de Vasculitis Sistémica Primaria atendidos en dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Pereira durante 2016-2018.

Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Vasculitis Sistémica Primaria atendidos en dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Pereira durante 2016-2018.

Describir las características serológicas de los pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria atendidos en dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Pereira durante 2016-2018.

Establecer la tasa de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria y sus principales causas de los pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria atendidos en dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Pereira durante 2016-2018.

Correlacionar los hallazgos de severidad clínica con las tasas de morbimortalidad atendida de los pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria atendidos en dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Pereira durante 2016-2018.

5. MARCO REFERENCIAL

5.1. PALABRAS CLAVE

5.1.1. Términos DeCS:

- Vasculitis: categorías: C14.907.940, Inflamación de cualquier vaso sanguíneo, incluidas las ARTERIAS, las VENAS y el resto del sistema vascular del organismo
- Vasculitis Sistémica: Categorías: C14.907.940.897, Grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por inflamación y necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos
- Vasculitis Asociada a Anticuerpos Citoplasmáticos Antineutrófilos C14.907.940.897.249, Grupo de vasculitis sistémicas, con una fuerte asociación con ANCA. Los trastornos se caracterizan por inflamación necrotizante de los vasos pequeños y medianos, con poco o ningún depósito de complejos inmunes en las paredes vasculares.
- Síndrome de Churg-Strauss: Categorías C14.907.940.897.249.249, Angéitis necrotizante difusa con granulomas. La participación pulmonar es frecuente. La evidencia de vasculitis puede estar precedida por asma u otra infección respiratoria. La eosinofilia y la participación pulmonar diferencian a esta enfermedad de la POLIARTERITIS NODOSA.
 -
- Poliangiitis Microscópica: Categorías: C10.228.140.300.275.600, Vasculitis sistémica primaria de pequeños y algunos vasos medianos. Se caracteriza por tropismo de los riñones y los pulmones, asociación positiva con los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), y una escasez de depósitos de inmunoglobulinas en las paredes vasculares
- Granulomatosis con Poliangiitis, Granulomatosis de Wegener: categorías C08.381.483.950, C20.111.193.875, Una enfermedad multisistémica de base genética compleja. Se caracteriza por inflamación de los vasos sanguíneos (VASCULITIS) que conducen a daños en numerosos órganos. Características comunes son la inflamación granulomatosa del SISTEMA RESPIRATORIO y RIÑÓN. La mayoría de los pacientes tienen mensurables autoanticuerpos (ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS contra MIELOBLASTINA).

- Vasculitis del Sistema Nervioso Central: categoría C10.114.875, Inflamación de los vasos sanguíneos en el interior del sistema nervioso central. La vasculitis primaria suele estar causada por factores autoinmunes o idiopáticos, mientras que la vasculitis secundaria está causada por un proceso patológico existente. Las manifestaciones clínicas son muy variables, pero incluyen CEFALEA, CONVULSIONES, alteraciones de la conducta, HEMORRAGIAS INTRACRANEALES, ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO e INFARTO ENCEFÁLICO. Inflamación de los vasos sanguíneos en el interior del sistema nervioso central.
- Arteritis de Takayasu: categoría C14.907.109.239.650, Proceso inflamatorio crónico que afecta a la AORTA y sus ramas principales, como la arteria braquiocefálica (TRONCO BRAQUIOCEFÁLICO) y las ARTERIAS CARÓTIDAS. Se produce una progresiva estenosis arterial, oclusión, y formación de aneurisma. Es difícil encontrar el pulso en el brazo. Los pacientes afectados de aortitis suelen presentar retinopatía.
- Arteritis de Células Gigantes: categoría C10.114.875.700, Trastorno autoinmune sistémico que afecta típicamente a las ARTERIAS medias y grandes y lleva por lo general a vasculitis granulomatosa oclusiva con infiltrado transmural que contiene CÉLULAS GIGANTES multinucleadas. Es típica la afectación de la ARTERIA TEMPORAL.
 -
- Poliarteritis Nudosa: categoría C14.907.940.090.720, Forma de inflamación necrotizante no granulomatosa que afecta preferentemente a las ARTERIAS de mediano tamaño, a menudo con microaneurismas.

5.1.2. Términos MeSH:

- Systemic Vasculitis: año de introducción: 2010
- Churg-Strauss Syndrome: año de introducción: 1989.
- Giant Cell Arteritis: año de introducción: 2008 (1963)
- Vasculitis, Central Nervous System: año de introducción 2000
- Takayasu Arteritis: año de introducción 2008 (1963)
- Polyarteritis Nodosa: año de introducción 1995
- Granulomatosis with Polyangiitis: año de introducción 2015(1963)
- Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic: año de introducción 1997

6. MARCO DE ANTECEDENTES

La mayoría de descripciones de vasculitis primarias se realizaron en entre el siglo XIX y XX (Heberden W, 1801).

La primera descripción clínica de vasculitis conocida y descrita en la literatura se hizo en Londres en 1801 por el médico Inglés William Heberden (Heberden W, 1801) quien describió la Púrpura de Henoch Schonlein, 7 años después describió otro caso (Holubar, 1998), luego de esto, Lukas Schonlein en 1837 y Edouard Henoch describen los componentes articulares, cutáneos y sus componentes abdominales y renales respectivamente (Gairdner D, 1948). En 1839 se da la primera descripción de la enfermedad de Takayasu por parte del médico Inglés James Davy quien describió la estenosis del tronco braquiocefálico en un paciente (Davy J, 1839). En 1852 Rokitansky describe el primer caso de periarteritis nodosa (Rokitansky K, 1852); posteriormente Eppinger en 1887 revisa los cortes histológicos diagnosticándolo como periarteritis nodosa (Eppinger H, 1887). Para 1866 Adolf Kussmaul y el patólogo Rudolf Maier habían publicado un caso de periarteritis nodosa que es reconocido como el primer caso descrito en la literatura sobre esta entidad (Kussmaul A, Maier R, 1866), para 1903 se adjudica el término de Panarteritis nodosa por parte de Ferrari quien puntualizó que el compromiso era de todas las capas arteriales.

En 1952 Pearl Zeek propuso la primera clasificación basada en el tamaño de los vasos y propone el término de angeítis necrotizante para describir el compromiso arteria o venoso; y la poliarteritis nodosa entra a formar parte del grupo de las vasculitis primarias (Zeek, 1952). En 1908 el cirujano-Patólogo Leo Buerger describe la Tromboangeítis Obliterans (Buerger, 1952).

La primera descripción de la arteritis temporal se le atribuye a J. Hutchinson en 1890, quien describió el cuadro clínico de un anciano de 80 años, quien presentaba inflamación de las arterias temporales alrededor de las sienes, por lo que para ese momento se denominó arteritis trombótica de la edad (Hutchinson J, 1890). La Histopatología y el cuadro clínico fueron descritos por los médicos Horton, Magath y Brown quienes trabajaban en la Clínica de mayo para 1932 (Sprague et al., 1940); hacia 1960 Paulley y Hudghes (Richards et al., 2010)(Paulley & Hughes, 1960) reconocen la asociación de Polimialgia reumática y arteritis temporal y tres años más tarde Alestig y Barr (Alestig K, Barr J, 1963) la confirmaron.

La descripción de las lesiones de las enfermedades del colágeno se hizo en 1942, pero la primera descripción de vasculitis asociada a estas se hizo en 1926 por von Glahn y Pappenheimer (WC, 1926), quienes observaron lesiones vasculares en las enfermedades reumáticas diferentes a la periarteritis nodosa.

Hasta 1951 la mayoría de los clínicos y patólogos confundían la mayor parte de los casos de PAN con cualquier vasculitis de los vasos de mediano calibre; hasta que

ese año Churg y Strauss definieron un síndrome caracterizado por asma, fiebre, hipereosinofilia y vasculitis multisistémica como una entidad nosológica diferente de la PAN, denominada granulomatosis alérgica. En 1977 Hu, O'Loughlin y Winkelmann revisaron las lesiones cutáneas de los pacientes con descripciones de granulomatosis de Wegener y notaron que en dos de los casos las lesiones histológicas eran parecidas a las de la granulomatosis alérgica, exceptuando la eosinofilia, lo que permite sospechar la sobreposición de dos patologías (Hu et al., 1977).

El tratamiento de estas enfermedades inició en 1954 con el advenimiento de los medicamentos inmunosupresores usados inicialmente en pacientes con enfermedad de Wegener, sin embargo, a pesar de esto los pacientes continuaban muriendo, por lo cual en 1971 se introdujo el empleo de ciclofosfamida en el manejo de estas vasculitis, gracias a Anthony Fauci y Sheldom Wolff del Instituto Nacional de Salud en Bethesda, obteniendo sobrevida en los casos de Wegener hasta de 12 años (Fajey J, Leonard E, Chung J, et al, 1954)

Hasta 1952 toda la literatura disponible sobre las vasculitis eran descripciones clínico patológicas de periarteritis nodosa, hasta que ese mismo año Zeek propone el término de angeítis necrotizante y realiza por primera vez una clasificación de las vasculitis, que las analiza desde el punto de vista clínico patológico. Según esta clasificación, también existía un compromiso de arteriolas, vénulas y capilares, y además un compromiso sistémico (Zeek PM, 1952). Esta clasificación fue criticada ya que no incluía enfermedades como arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener, vasculitis asociadas con las enfermedades del colágeno, la tromboangeítis de Winiwarter-Buerger, las vasculitis nodulares y el síndrome de Schonlein-Henoch. Por lo cual, en 1964 se propone otra clasificación por parte de Donato Alarcon-Segovia reumatólogo y Arnold L. Brown patólogo, en los cuales incluían hallazgos clínicos, patológicos y etiológicos. Esta clasificación tuvo el mérito de ampliar el número de entidades asociadas con las vasculitis, y de esta manera se perfecciona el conocimiento de la gama de patologías asociadas a la vasculitis (Alarcón - Segovia D, Brown A, 1964).

Davies y col en 1982 y Hall y col en 1984 estudiaron la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos intracitoplasmáticos de los neutrófilos en pacientes con Glomerulonefritis y vasculitis sistémicas (Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, et al, 1984) y Lockwood y col los denominaron anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA).

Luego de estas clasificaciones hubo una lista larga de sistemas de clasificación, sin embargo, la más importante fue la descrita por el Colegio Americano de Reumatología en 1990 (Clasificación ACR) que propuso criterios para diferenciar los tipos de vasculitis (Fries et al., 1990). Posterior a esto, se creó el consenso Chapel Hill desde 1994 para introducir las definiciones para las diferentes enfermedades vasculíticas y en 2012 este consenso (J. C. Jennette et al., 2013)

redefinió la nomenclatura y las definiciones, orientándolas según el tamaño del vaso afectado, además del reconocimiento de compromiso de vaso variable en algunas entidades como la enfermedad de Behcet y el síndrome de Cogan.

La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) convocó un consenso de expertos para considerar la reevaluación de definiciones, clasificación y criterios de diagnóstico en el año 2010 (Neil Basu, Richard Watts, 2010), desde entonces, no ha habido modificaciones asociadas a los métodos diagnósticos, pero se han publicado guías específicas para ayudar al clínico en la detección y manejo de estas patologías.

En 2008 se publicó la guía para el manejo de pacientes con vasculitis de grandes vasos (Mukhtyar, Guillevin, et al., 2009a), y al año siguiente se publicó la guía para el manejo de Vasculitis de mediano y pequeño vaso (Mukhtyar, Guillevin, et al., 2009b). En 2016 el Grupo de estudio francés para vasculitis de vasos grandes (GEFA) publicó las Recomendaciones para el manejo de la Arteritis de la Temporal (Bienvenu et al., 2016), en el cual se optimizan recomendaciones para cuestiones prácticas difíciles, como tratar la ACG con aortoarteritis o el papel de los agentes biológicos selectivos para tratar las recaídas y su indicación para prescribir terapia inmunosupresora activa, especialmente metotrexato, siendo más conservadora que la del EULAR, que aconseja el metotrexato de primera línea para tratar la ACG.

Las últimas publicaciones en torno a este grupo heterogéneo de patologías se han centrado en evaluar el impacto cardiovascular que tienen los procesos inflamatorios vasculares fisiopatológicos progresivos que hacen parte de la historia natural de la enfermedad y las consecuencias que estos tienen, por ejemplo, sobre eventos cardiovasculares mayores secundarios a un proceso de aterosclerosis acelerado con respecto al calculado y esperado para el riesgo Framingham (Bai et al., 2018), además de la correlación de los índices de actividad de la enfermedad como el BVAS como predictor independiente de los eventos y mortalidad cardiovascular de pacientes con vasculitis asociadas a ANCA, ya que estos pacientes a pesar de tener un adecuado control de la enfermedad tienen mayor mortalidad sobre todo por causa cardiovascular a medida que aumenta su expectativa de vida.

7. MARCO CONCEPTUAL

7.1. Vasculitis

Son un conjunto heterogéneo de entidades patológicas caracterizadas por inflamación y daño de los vasos sanguíneos (vénulas, capilares, arteriolas de mediano y gran calibre), los cuales producen necrosis y trombosis de acuerdo a los vasos afectados presentando diversas manifestaciones clínicas derivadas de estos procesos fisiopatológicos que dependen del vaso comprometido, del sitio y la extensión afectada (figura 1).

Se definen y clasifican de acuerdo a los criterios definidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990 y de acuerdo a la nomenclatura definida por el consenso Chapel Hill revisado en 2012 en vasculitis de Grandes vasos, medianos vasos, pequeños vasos y esta última a su vez se subdivide en asociada a ANCA y a inmunocomplejos (figura 2) (Scott & Watts, 2013).

7.2. Vasculitis de grandes vasos

Vasculitis que afecta a las grandes arterias como la aorta y sus ramas principales, pero puede tener compromiso de cualquiera de las otras arterias.

7.3. Vasculitis de medianos vasos

Vasculitis que afecta a arterias de mediano tamaño como arterias viscerales y sus ramas.

7.4. Vasculitis de pequeño vaso

Vasculitis que afecta pequeñas arterias intraparenquimatosas, arteriolas, capilares y vénulas.

7.5. Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA)

Anticuerpos dirigidos contra proteínas presentes en los gránulos citoplasmáticos de neutrófilos, específicamente contra la Mieloperoxidasa (MPO) y mieloblastina (también conocida como proteinasa 3 del leucocito (PR3)).

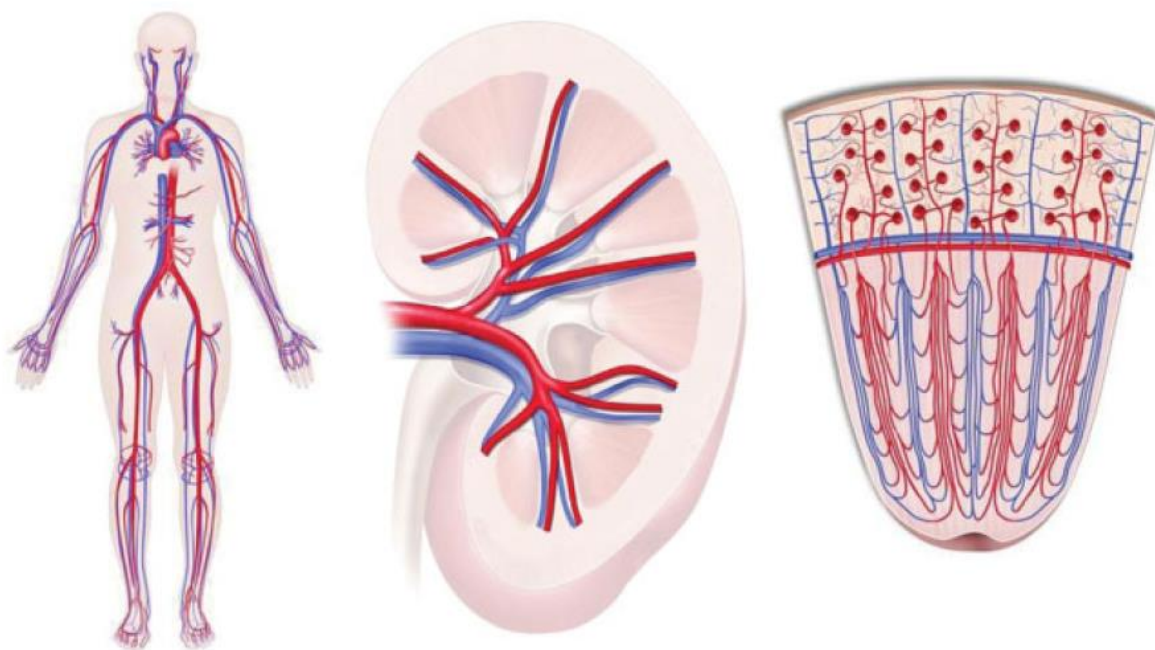


Figura 1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al.
2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference
Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1):1-11

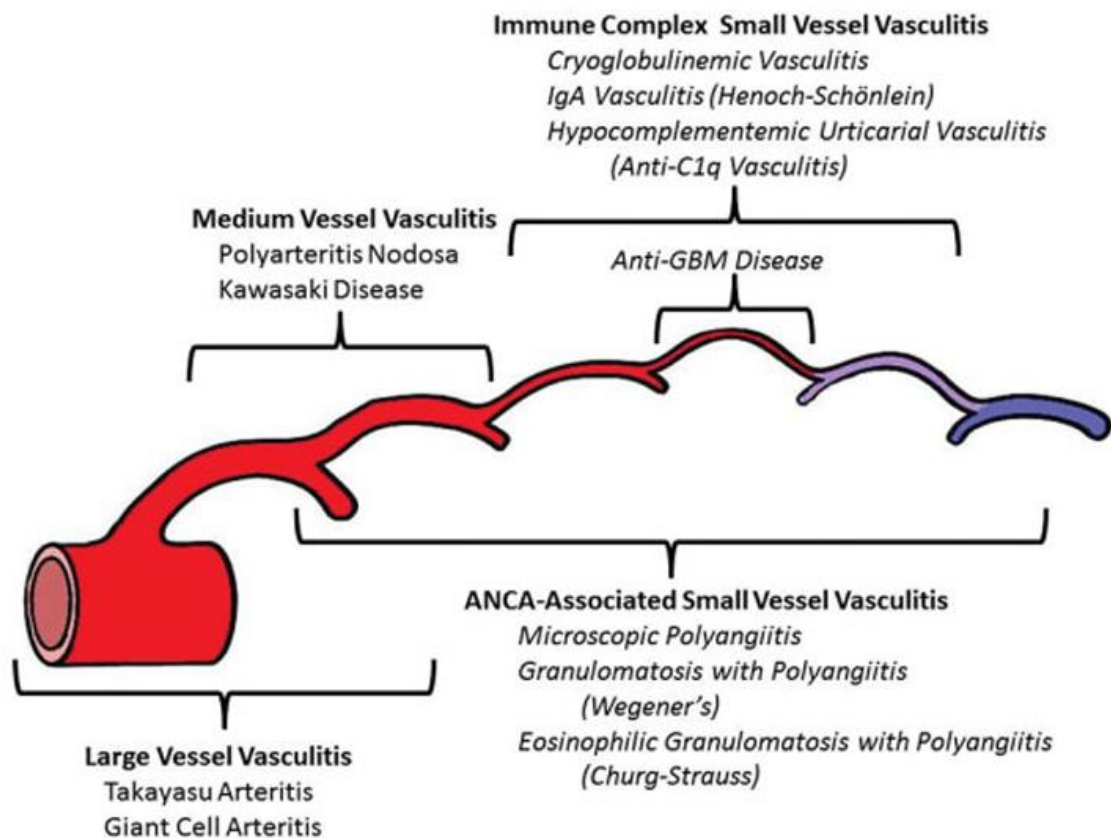


Figura 2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1):1-11

7.6. Características clínicas

Las características clínicas de las vasculitis tienen un amplio espectro y varían de acuerdo al tipo de vasculitis sistémica primaria, tiene en común la presencia de síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, y malestar general, afectación multisistémica y reactantes de fase aguda elevados.

Se han documentado algunos síntomas específicos de vasculitis, como erupciones cutáneas vasculíticas, formación de costras nasales persistentes y epistaxis, inflamación ocular que se presenta como iritis o escleritis, neuropatía aguda con presencia de caída del pie o de la muñeca, y neumonía atípica asociada a síntomas sistémicos y sin aislamiento microbiológico. (Scott & Watts, 2013)

Se presentan a continuación las características clínicas más relevantes de cada subgrupo de vasculitis sistémica primarias de acuerdo al tamaño de vaso comprometido:

7.6.1. Vasculitis de grandes vasos

En este espectro de vasculitis encontramos la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu.

Estas vasculitis comprometen principalmente la aorta y sus ramas mayores, se presentan sobre todo en mujeres y varían con la edad, siendo la arteritis de Takayasu, más frecuente en pacientes menores de 40 años, (Noel et al., 2013), en contraste con la arteritis de células gigantes que se presenta sobre todo en mayores de 50 años. (Waldman et al., 2013).

La evolución clínica de arteritis de Takayasu está dividida en tres estadios:

1. Agudo: caracterizado por síntomas constitucionales.
2. Inflamación vascular: soplos vasculares y disminución o ausencia de pulsos.
3. Obliteración crónica: ausencia de pulsos, claudicación y lesiones isquémicas en las extremidades.

La arteritis de células gigantes se presenta en asociación a síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, anorexia), cefalea que se presenta en más de un tercio de los pacientes, alteraciones visuales en el 25-50% de los pacientes, sensibilidad y prominencia de la arteria temporal (figura 3) y claudicación de los músculos mandibulares.

En el 10-15% de los casos se asocia a polimialgia reumática. (Waldman et al., 2013)



Figura 3. Aspecto clínico sugestivo de arteritis temporal. (tomado de Masson C. Therapeutic approach to giant cell arteritis. Joint Bone Spine 2012;79(3):219–27)

7.6.2. Vasculitis de mediano vaso

En esta categoría se encuentra la poliarteritis nodosa (PAN) y la enfermedad de Kawasaki.

Afectan principalmente vasos de mediano tamaño (arterias viscerales principales y sus ramas). El inicio de la inflamación es más agudo y con mayor necrosis. Los aneurismas inflamatorios y las estenosis son frecuentes.

La poliarteritis nodosa, es una arteritis necrotizante sin glomerulonefritis ni compromiso pulmonar, que no afecta arteriolas, capilares o vénulas poscapilares, y no se asocia a ANCA. Está estrechamente relacionada con el virus de la hepatitis B (Guillevin Loic, Lhote Francois, 1995). Clínicamente puede tener manifestaciones similares a las vasculitis asociadas a ANCA, pero la ausencia de estos autoanticuerpos es un factor diferencial importante entre las dos entidades.

Clínicamente, se destaca el compromiso neurológico (mononeuritis múltiple 30%) (Vrancken & Said, 2013), renal (nefropatía vascular), cutáneo (púrpura palpable, livedo reticularis, úlceras en miembros inferiores) (Morgan & Schwartz, 2010), gastrointestinal (isquemia o sangrado) (Ahn et al., 2009), cardíaco (vasculitis de arteriolas coronarias, hipertensión de difícil control), testicular (Brimo et al., 2011).

7.6.3. Pequeño vaso

Dentro de esta categoría se encuentran las vasculitis asociadas a ANCA y las asociadas a complejos inmunes.

Afectan principalmente vasos de pequeño calibre definidos como pequeñas arterias intraparenquimatosas, arteriolas, vénulas y capilares, ocasionalmente pueden afectar vasos de mediano calibre.

7.6.3.1. Vasculitis asociadas a ANCAs

Son vasculitis necrotizantes pauci-inmunes, con positividad variable para anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), cuyos antígenos pueden ser mieloperoxidasa (MPO) o proteinasa 3 (PR3) (Cornec et al., 2016).

En esta categoría se incluyen: poliangiitis microscópica, granulomatosis con poliangiitis y granulomatosis con poliangiitis eosinofílica.

7.6.3.1.1. Poliangiitis microscópica

No hay presencia de Granulomas. El compromiso renal se presenta entre el 80-100% de pacientes y está dado principalmente por una glomerulonefritis rápidamente progresiva, que puede llevar incluso a requerimiento de terapia de remplazo renal. Histológicamente, se caracteriza por glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria pauciinmune con proliferación extracapilar o semilunas. (Villiger & Guillemin, 2010).

Las manifestaciones pulmonares se observan entre el 25-55% de los pacientes, siendo característica, la hemorragia alveolar difusa debida a capilaritis, se puede presentar además consolidaciones en 80% de pacientes y patrón en panal de abejas. (Del Pero & Sivasothy, 2009). Otras manifestaciones son: cutáneas 30-60% (púrpura palpable, livedo reticularis, nódulos y úlceras con necrosis); gastrointestinal (30-58%) con riesgo de sangrado, neurológicas (37-72%) como polineuropatía distal simétrica y mononeuritis múltiple (Zhang et al., 2009).

7.6.3.1.2. Granulomatosis con poliangiitis

Usualmente compromete el tracto respiratorio superior (90%; sinusitis, otitis media, perforación septal, estenosis subglótica) e inferior, la glomerulonefritis es una manifestación muy común (Pagnoux & Wolter, 2012) al igual que la capilaritis con hemorragia alveolar y la afección ocular. Hay pacientes con expresión limitada de la enfermedad bien sea en tracto respiratorio superior, inferior o en ojo, sin evidencia de vasculitis sistémica, pero que exhiben cambios patológicos y clínicos vistos en la enfermedad y con ANCA positivos (Tarabishy et al., 2010).

7.6.3.1.3. Granulomatosis con poliangiitis eosinofílica

Es una inflamación granulomatosa necrotizante con eosinofilia, asociada a asma. Los ANCA son más frecuentes cuando hay glomerulonefritis. Característicamente tiene tres fases, una prodrómica, una eosinofílica y una vasculítica, no siempre en éste orden. Las manifestaciones de tracto respiratorio superior que con mayor frecuencia se encuentran son rinitis pseudoalérgica, pólipos nasales y sinusitis no erosiva (Baldini et al., 2010). La hemorragia alveolar difusa es menos frecuente que en las otras vasculitis ANCA (Imboden, 2017) y es más frecuente un cuadro asmático que puede aparecer antes, durante o después del diagnóstico, y que característicamente es refractaria al manejo convencional con inhaladores. También se pueden encontrar nódulos periféricos e infiltrados mixtos transitorios.

Se presenta compromiso miocárdico en más de 50% de autopsias, donde se han encontrado remplazo de miocardio por granulomas y tejido cicatricial en las lesiones vasculíticas coronarias. Puede afectar piel (53-68%) en forma de púrpura palpable, y nódulos subcutáneos en miembros inferiores; sistema gastrointestinal con infiltración eosinofílica de la pared intestinal y vasculitis de vasos abdominales favoreciendo sangrados; ocasionalmente mononeuritis múltiple; el compromiso renal es raro y se presenta como una glomerulonefritis focal y segmentaria.

7.6.3.2. Vasculitis de pequeños vasos con complejos inmunes

Son vasculitis con depósitos de inmunoglobulinas y complemento que predominantemente afectan pequeños vasos y, que frecuentemente, presentan glomerulonefritis.

Tiene 4 variantes: enfermedad con anti membrana basal glomerular (anti- MBG), vasculitis crioglobulinémica (VC), vasculitis IgA o púrpura de Henoch- Schönlein, y vasculitis urticarial hipocomplementémica o anti-C1q.

7.6.3.3.1. Anti-MBG

Vasculitis que afecta los capilares glomerulares, pulmonares, o ambos, con depósito de anticuerpos contra la membrana basal. El compromiso pulmonar produce hemorragia pulmonar, y el compromiso renal produce glomerulonefritis crescética con necrosis.

Aunque puede presentarse a cualquier edad, tiene dos picos de incidencia, el primero entre la segunda y tercera década de la vida, y el segundo entre la sexta y séptima década. La enfermedad que se presenta en jóvenes tiene una mayor presentación de hemorragia pulmonar, y en personas mayores mayor compromiso renal (muchos de ellos con ANCA positivos).

7.6.3.3.2. Vasculitis crioglobulinémica

Esta asocia con crioglobulinas en sangre; y principalmente afecta piel, glomérulos y nervio periférico. Puede estar relacionada con hepatitis C. Característicamente

promueve un incremento en clones de células B que producen una IgM patogénica con actividad de factor reumatoide que finalmente representa una vasculitis por complejos inmunes.

En piel las lesiones están asociadas a una reacción leucocitoclástica que induce el daño vascular. Este mismo mecanismo, explica las lesiones de nervios periféricos favoreciendo un daño axonal grave. En el riñón además de los fenómenos vasculíticos, se encuentran depósitos de complejos inmunes principalmente de tipo IgG e IgM.

7.6.3.3.3. Vasculitis IgA (Henoch-Schönlein)

Vasculitis con depósitos inmunes predominantemente IgA1, que puede estar desencadenada por una infección respiratoria o gastrointestinal; frecuentemente afecta la piel (púrpura palpable), el intestino, además causa artritis y compromiso renal (indistinguible de la glomerulonefritis por IgA).

7.6.3.3.4. Vasculitis urticarial hipocomplementémica (VUH)

Afecta pequeños vasos y se acompaña de anticuerpos anti-C1q. Se caracteriza por presentar urticaria, hipocomplementemia y vasculitis leucocitoclástica. Son características comunes: glomerulonefritis leve, artritis (Buck et al., 2012); enfermedad pulmonar obstructiva (20 al 65%) que es la mayor causa de mortalidad y afección ocular (uveítis, conjuntivitis y Epiescleritis).

7.7. ESCALAS DE SEVERIDAD

Índices clinimétricos: Debido a la falta de marcadores serológicos específicos de actividad en vasculitis, se han diseñado algunos índices para la valoración de actividad y daño.

7.7.1. BVAS:

El Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) es un índice genérico para valorar actividad en vasculitis sistémicas primarias.

La primera versión se publicó en 1994 y la siguiente versión fue diseñada en 1997 para usar en los estudios clínicos de colaboración europea. En el 2003 fue revisado y se simplificó el método de calificación y se agregó la categoría de otros para aquellas manifestaciones asociadas a las vasculitis que no estén entre las variables previamente establecidas (BVAS2).

El BVAS (v.3) fue diseñado por consenso de un grupo de expertos en varias especialidades vasculitis en 2009. Es una lista de 56 elementos clínicos de las vasculitis sistémicas, agrupados en 9 órganos o sistemas como se evidencia en la figura 4. El puntaje va de 0 a 63 puntos. A mayor puntaje mayor actividad. Cada

categoría puede ser "nueva" o "peor" si se ha presentado, recurrido o empeorado en los últimos 4 semanas o "persistente" si está presente, pero no es peor que en las últimas 4 semanas. Las manifestaciones tienen que ser atribuibles a la vasculitis activa, ya que pueden ser debido a secuelas de la actividad anterior, inducida por fármacos, o debido a las comorbilidades.

Cada elemento tiene un valor numérico predeterminado, que puede ser diferente en función de si una característica es nueva / peor o persistente. La suma de las puntuaciones de todos los sistemas de órganos refleja actividad de la enfermedad (Mukhtyar, Lee, et al., 2009).

Requiere entrenamiento para disminuir la variabilidad interobservador. Este diseño de los BVAS tiene validez aparente, validez convergente con un número de parámetros, y es repetible, reproducible y sensible a los cambios de estados de enfermedad, se validó para las vasculitis sistémicas excepto para arteritis de células gigantes en donde se encontró una pobre correlación. Tiene una moderada correlación con los niveles de PCR, y sirve como herramienta de seguimiento determinando cambios significativos con una variación mayor a 16 puntos.

Tiene tres grandes ventajas como herramienta de análisis:

- capacidad para diferenciar entre la vasculitis y otras condiciones
- capacidad para diferenciar la enfermedad activa de los daños
- capacidad para diferenciar entre la enfermedad activa, persistencia de la enfermedad y la remisión.

Reglas para puntuar el BVAS:

1. Las manifestaciones de la enfermedad se puntúan sólo cuando son atribuibles a vasculitis activa. La manifestación no debe ser anotada si existen indicios razonables de otra etiología para los síntomas, por ejemplo, infección, reacción a fármacos, otra comorbilidad.
2. Marcar la casilla "enfermedad persistente" si todas las anomalías se deben a vasculitis activa (pero no es nuevo o peor).
3. La opinión del especialista o los resultados de laboratorio o de imagen serán necesarias para algunos puntos. Exceptuando estas circunstancias, todo el formulario debe ser completado en el momento de la consulta.
4. Los valores de creatinina sérica deben ser anotados sólo en la primera visita.
5. Los artículos marcados con un asterisco (*) no son compatibles con la enfermedad "persistente". Estas manifestaciones siempre sugieren enfermedad nueva o peor cuando por vasculitis activa.

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Case Number:

Name:

Date of assessment:

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	None <input type="checkbox"/> Active disease <input type="checkbox"/>		None <input type="checkbox"/> Active disease <input type="checkbox"/>
1. General <input type="checkbox"/> Myalgia <input type="checkbox"/> Arthralgia / arthritis <input type="checkbox"/> Fever $\geq 38^{\circ}$ C <input type="checkbox"/> Weight loss ≥ 2 kg <input type="checkbox"/>		6. Cardiovascular <input type="checkbox"/> Loss of pulses <input type="checkbox"/> Valvular heart disease <input type="checkbox"/> Pericarditis <input type="checkbox"/> ♦Ischaemic cardiac pain <input type="checkbox"/> ♦Cardiomyopathy <input type="checkbox"/> ♦Congestive cardiac failure <input type="checkbox"/>	
2. Cutaneous <input type="checkbox"/> Infarct <input type="checkbox"/> Purpura <input type="checkbox"/> Ulcer <input type="checkbox"/> ♦Gangrene <input type="checkbox"/> Other skin vasculitis <input type="checkbox"/>		7. Abdominal <input type="checkbox"/> Peritonitis <input type="checkbox"/> Bloody diarrhoea <input type="checkbox"/> ♦Ischaemic abdominal pain <input type="checkbox"/>	
3. Mucous membranes / eyes <input type="checkbox"/> Mouth ulcers <input type="checkbox"/> Genital ulcers <input type="checkbox"/> Adnexal inflammation <input type="checkbox"/> Significant proptosis <input type="checkbox"/> Scleritis / Episcleritis <input type="checkbox"/> Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis <input type="checkbox"/> Blurred vision <input type="checkbox"/> Sudden visual loss <input type="checkbox"/> Uveitis <input type="checkbox"/> ♦Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage) <input type="checkbox"/>		8. Renal <input type="checkbox"/> Hypertension <input type="checkbox"/> Proteinuria $>1+$ <input type="checkbox"/> ♦Haematuria ≥ 10 RBCs/hpf <input type="checkbox"/> Creatinine 125-249 μ L (1.41-2.82mg/dl)* <input type="checkbox"/> Creatinine 250-499 μ L (2.83-5.64mg/dl)* <input type="checkbox"/> ♦Creatinine ≥ 500 μ L (≥ 5.66 mg/dl)* <input type="checkbox"/> ♦Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$ <input type="checkbox"/> *Can only be scored on the first assessment	
4. ENT <input type="checkbox"/> Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata <input type="checkbox"/> Paranasal sinus involvement <input type="checkbox"/> Subglottic stenosis <input type="checkbox"/> Conductive hearing loss <input type="checkbox"/> ♦Sensorineural hearing loss <input type="checkbox"/>		9. Nervous system <input type="checkbox"/> Headache <input type="checkbox"/> Meningitis <input type="checkbox"/> Organic confusion <input type="checkbox"/> Seizures (not hypertensive) <input type="checkbox"/> ♦Cerebrovascular accident <input type="checkbox"/> ♦Spinal cord lesion <input type="checkbox"/> ♦Cranial nerve palsy <input type="checkbox"/> Sensory peripheral neuropathy <input type="checkbox"/> ♦Mononeuritis multiplex <input type="checkbox"/>	
5. Chest <input type="checkbox"/> Wheeze <input type="checkbox"/> Nodules or cavities <input type="checkbox"/> Pleural effusion / pleurisy <input type="checkbox"/> Infiltrate <input type="checkbox"/> Endobronchial involvement <input type="checkbox"/> ♦Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage <input type="checkbox"/> ♦Respiratory failure <input type="checkbox"/>		10. Other <input type="checkbox"/> a. <input type="checkbox"/> b. <input type="checkbox"/> c. <input type="checkbox"/> d. <input type="checkbox"/>	
		PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) <input type="checkbox"/>	

♦ Major items highlighted

References: Luggani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8; Luggani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46; Mukhtyar C, et al (2009). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) ARD 2009 68:1827

Figura 4. El Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) version 3.0

8. METODOLOGÍA

El presente estudio es una investigación de tipo observacional, de corte transversal.

La investigación se realizó en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira (HUSJ) y la Clínica los Rosales de la ciudad de Pereira.

Para dar respuesta a la pregunta de investigación sobre el comportamiento clínico, serológico, sociodemográfico y mortalidad de pacientes con vasculitis sistémica primaria atendidos en dos centros de referencia de la ciudad de Pereira Risaralda durante periodo 2016-2018, se recolectó información de los registros clínicos de los pacientes con diagnóstico de Vasculitis Sistémica Primaria de los dos centros de atención de tercer nivel mencionados, atendidos en el periodo de tiempo referido.

Para este trabajo de investigación, no se calculó muestra, y se incluyeron todos los registros clínicos de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y que no tuvieran ninguna exclusión para pertenecer al estudio.

8.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Registros clínicos que tuvieran aval del Hospital Universitario San Jorge y Clínica los Rosales para su obtención.

Historias clínicas cuyos diagnósticos CIE-10 fueran los siguientes:

- M300: Poliarteritis Nudosa
- M301: Poliarteritis con compromiso pulmonar (Churg Strauss)
- M303 Síndrome Mucocutáneo Linfonodular (Kawasaki)
- M310: Angiítis debida a hipersensibilidad
- M313: Granulomatosis de Wegener
- M314 Síndrome del Cayado de la aorta (Takayasu)
- M315: Arteritis de Células Gigantes con Polimialgia Reumática
- M316: Otras Arteritis de Células Gigantes
- M318: Otras Vasculopatías Necrotizantes especificadas.
- M319: Vasculopatía Necrotizante, no especificada
- M352: Enfermedad de Behcet
- I731: Tromboangeitis Obliterante (Buerger)

Paciente con inflamación del vaso sanguíneo confirmada por serología, biopsia o por método de imagen.

Registros clínicos de pacientes que tuvieran diagnóstico de vasculitis de acuerdo a los criterios clasificatorios del Colegio Americano de Reumatología (ACR):

Tabla 1. Criterios arteritis de células gigantes

Criterio 1	Edad comienzo mayor o igual a 50 años
Criterio 2	VSG elevada mayor o igual a 50 mmhg por método de Westergren
Criterio 3	Cefalea de nuevo comienzo o nuevo tipo de localización
Criterio 4	Biopsia anormal de arteria temporal, células mononucleares o inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas
Criterio 5	Anormalidad de la arteria temporal. Sensibilidad a la palpación de la arteria temporal o disminución de pulso no relacionada con arterioesclerosis de las arterias cervicales.

Tabla 2. Criterios Arteritis de Takayasu

Criterio 1	Edad comienzo < 40 años o síntomas u hallazgos a los 40 años o menos
Criterio 2	Disminución del pulso en arteria braquial en una o ambas arterias
Criterio 3	Presión arterial diferencial mayor de 10 mmHg. PAS diferencial mayor a 10 mmHg en la sistólica en ambos brazos
Criterio 4	soplo sobre arterias subclavia o aorta abdominal
Criterio 5	Arteriografía anormal. Estrechamiento u oclusión arteriográfica de toda la aorta, sus ramas primarias o grandes arterias en la zona proximal de extremidades superiores e inferiores, no debida a arteriosclerosis, displasia fibromuscular o causas similares; cambios habitualmente focales o segmentarios
Criterio 6	claudicación de extremidades. Desarrollo y empeoramiento de la fatiga y malestar en los músculos de una o más extremidades con la actividad, especialmente de extremidades superiores.

Tabla 3. Criterios enfermedad de Behcet

Criterio 1	Lesiones oculares
Criterio 2	Aftosis genital
Criterio 3	Aftosis oral
Criterio 4	Manifestaciones neurológicas
Criterio 5	Manifestaciones vasculares
Criterio 6	Test de patergia positivo (hacerlo por lo menos en tres sitios diferentes de punción)

Tabla 4. Criterios panarteritis nodosa

Criterio 1	Pérdida de peso, no intencionada mayor o igual a 4 kgs.
Criterio 2	Livedo reticularis
Criterio 3	Dolor o sensibilidad testicular
Criterio 4	Mialgias, debilidad o sensibilidad al tacto en las piernas
Criterio 5	Mononeuropatía, polineuropatía o mononeuropatía múltiple
Criterio 6	Desarrollo de HTA con PAD mayor de 90mmHg.
Criterio 7	Elevación del BUN mayor a 40 o Creatinina mayor o igual a 1.5 no debido a otras causas.
Criterio 8	Virus de hepatitis B
Criterio 9	Anormalidad arteriográfica (aneurismas u oclusión de arterias viscerales)
Criterio 10	Biopsia positiva. Cambios histológicos que muestren presencia de granulocitos y leucocitos mononucleares en la pared arterial.

Tabla 5. Criterios púrpura de Henoch-Schönlein

Criterio 1	Púrpura palpable
Criterio 2	Edad de inicio menor o igual a 20 años
Criterio 3	Angina abdominal
Criterio 4	Biopsia con granulocitos en la pared de las arteriolas o vénulas

Tabla 6. Criterio púrpura por Hipersensibilidad

Criterio 1	Edad de comienzo mayor o igual a 16 años
Criterio 2	Medicación al inicio de la enfermedad
Criterio 3	Púrpura palpable
Criterio 4	Rash maculopapular
Criterio 5	Biopsia incluyendo arteriola y vénula con granulocitos en localización peri o extravascular.

Tabla 7. Criterios enfermedad de Buerguer

Criterio 1	Edad menor de 45 años
Criterio 2	Historia actual o reciente de uso de tabaco
Criterio 3	Presencia de isquemia distal de extremidades manifestadas por claudicación, dolor en reposo, úlceras isquémicas o gangrena, y documentadas por pruebas vasculares no invasivas
Criterio 4	Exclusión de enfermedades autoinmunes, estados hipercoagulables y diabetes mellitus
Criterio 5	Exclusión de una causa proximal de embolización por ecocardiografía y arteriografía
Criterio 6	Hallazgos arteriográficos compatibles en los miembros afectados y no afectados

Tabla 8. Criterios enfermedad de Kawasaki

Criterio 1	Fiebre> 5 días
Criterio 2	Inyección conjuntival bilateral, no supurativa
Criterio 3	Adenopatía Cervical, aguda no purulenta > 1,5 cm
Criterio 4	Exantema Poliformo, no vesiculocostroso
Criterio 5	Labios secos, enrojecidos, fisurados, Eritema difuso orofaríngeo, lengua aframbuesada
Criterio 6	Alt de extremidades: Estadio inicial: eritema palmoplantar
Criterio 7	Edema indurado de manos y pies
Criterio 8	Estadio de convalecencia: descamación de pulpejos de los dedos los dedos

Tabla 9. Criterios granulomatosis eosinofílica con Poliangiitis

Criterio 1	Antecedente o dx de asma
Criterio 2	Eosinofilia mayor del 10% en Cuadro hemático
Criterio 3	Mono, polineuropatía o mononeuropatía múltiple
Criterio 4	Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios en Radiografía de tórax
Criterio 5	Anormalidades de senos paranasales
Criterio 6	Eosinofilia extravascular en biopsia, incluyendo arterias, arteriolas o vénulas.

Tabla 10. Criterios granulomatosis eosinofílica con Poliangiitis

Criterio 1	Inflamación nasal u oral. Úlceras orales dolorosas o no, epistaxis o descarga nasal purulenta
Criterio 2	Sedimento urinario anormal. (microhematuria)
Criterio 3	Inflamación granulomatosa en biopsia

Poliangeítis microscópica:

Diagnóstico de acuerdo a la definición de Chapel Hill 2012

Criterios Diagnósticos Vasculitis de Pequeño Vaso ANCAS positivos (R. Watts et al., 2007)

Primero se debe realizar un diagnóstico clínico de vasculitis asociada a antineutrófilo citoplásmico (ANCA) o poliarteritis nodosa (PAN) y, cuando sea posible, se debe seguir al paciente durante un mínimo de 3 meses. El paciente debe tener una edad > 16 años en el momento del diagnóstico. Los siguientes tres criterios deben cumplirse antes de la clasificación:

(A) Síntomas y signos característicos o compatibles (si el punto 1 en B es negativo, los síntomas/signos deben ser característicos de la vasculitis primaria, si es positivo, los síntomas/signos deben ser compatibles, pero no necesariamente característicos) con un diagnóstico de VAA o PAN

(B) Al menos uno de los siguientes:

- Prueba histológica de vasculitis (incluida glomerulonefritis necrotizante) y/o formación de granuloma (el granuloma se define de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology (ACR, 1990) para la granulomatosis de Wegener, como cambios histológicos que muestran inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o el área perivascular o extravascular (arteria o arteriola)
- Serología positiva para ANCA (proteinasa 3-ANCA o mieloperoxidasa-ANCA; el resultado de inmunofluorescencia indirecta solo es aceptable solo si el ELISA no está disponible en un centro o el diagnóstico se realizó antes de 1995)
- Investigaciones específicas que sugieren vasculitis y / o granuloma (la neurofisiología debe mostrar mononeuritis múltiple) (por angiografía, angiografía por resonancia magnética o angiografía del eje celiaco en PAN), resonancia magnética torácica o de cuello / tomografía computarizada (que muestra retroorbital o enfermedad de la tráquea, neurofisiología) (la presencia de IgA en una biopsia renal

o cutánea es sugestiva de púrpura de Schonlein de Henoch). La detección de anticuerpos de membrana basal antiglomerular (GBM) es indicativa del síndrome de Goodpasture. Sin embargo, reconocemos que tanto los depósitos de IgA como los anticuerpos anti-GBM pueden ocurrir simultáneamente con vasculitis ANCA-positiva. La exclusión de casos de HSP / Goodpasture se deja al clínico individual)

- Eosinofilia ($>10\%$ o $>1.5 \times 10^9/L$)

(C) Ningún otro diagnóstico para dar cuenta de los síntomas /signos. Los siguientes están específicamente excluidos:

- Malignidad

- Infección (incluyendo hepatitis B y C, VIH, tuberculosis, endocarditis bacteriana subaguda)

- Medicamentos (incluyendo hidralazina, propiltiuracilo, cocaína y alopurinol)

- Vasculitis secundaria: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, enfermedad del tejido conjuntivo

- Enfermedad de Behcet, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Kawasaki, crioglobulinemia mixta esencial, púrpura de Henoch Schönlein, enfermedad anti-GBM

- Vasculitis imita, por ejemplo, embolia de colesterol, Calcifilaxis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastróficos, mixoma auricular

- Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas no vasculíticas

Tabla 11. Criterios vasculitis primaria del Sistema Nervioso Central (SNC)

Criterio 1	Déficit neurológico adquirido sin explicación después de una evaluación completa
Criterio 2	Angiograma cerebral de diagnóstico con estrechamiento de los vasos, áreas de dilatación y / o aspecto de vasos sanguíneos, desplazamiento de vasos u oclusiones de vasos
Criterio 3	No hay evidencia de vasculitis sistémica o cualquier otra condición que pueda imitar los hallazgos del angiograma.

Registros clínicos de pacientes que tengan diagnóstico de vasculitis de acuerdo a los criterios clasificatorios Chapell Hill 2012 presentados en la tabla 1 (J. C. Jennette et al., 2013)

Nombre de CHCC 2012	Definición CHCC 2012
Vasculitis de grandes vasos (LVV)	Vasculitis que afecta las arterias grandes con más frecuencia que otras vasculitis. Las arterias grandes son la aorta y sus ramas principales. Cualquier arteria de tamaño puede verse afectada.
Takayasu arteritis (TAK)	Arteritis, a menudo granulomatosa, que afecta predominantemente a la aorta y / o sus ramas principales. Inicio generalmente en pacientes menores de 50 años.
Arteritis de células gigantes (ACG)	Arteritis, a menudo granulomatosa, que generalmente afecta la aorta y / o sus ramas principales, con predilección por las ramas de las arterias carótidas y vertebrales. A menudo involucra la arteria temporal. Inicio generalmente en pacientes mayores de 50 años y a menudo asociado con polimialgia reumática
Vasculitis de vaso medio (MVV)	Vasculitis que afecta predominantemente arterias medianas definidas como las principales arterias viscerales y sus ramas. Cualquier arteria de tamaño puede verse afectada. Los aneurismas y las estenosis inflamatorias son comunes.
Poliarteritis nodosa (PAN)	Arteritis necrosante de arterias medianas o pequeñas sin glomerulonefritis o vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas, y no está asociado con anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA).
	Arteritis asociada con el síndrome de nódulo linfático mucocutáneo y afecta predominantemente arterias medianas y pequeñas. Las arterias coronarias a

Enfermedad de Kawasaki (KD)	menudo están involucradas. La aorta y las arterias grandes pueden estar involucradas. Usualmente ocurre en bebés y niños pequeños.
Vasculitis de vasos pequeños (SVV)	Vasculitis que afecta predominantemente a los vasos pequeños, definidos como pequeñas arterias intraparenquimatosas, arteriolas, capilares y vénulas. Las arterias y venas medianas pueden verse afectadas.
Vasculitis asociada a ANCA (AAV)	Vasculitis necrosante, con pocos o ningún depósito inmune, que afecta predominantemente a pequeños vasos (es decir, capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas), asociada con mieloperoxidasa (MPO) ANCA o proteinasa 3 (PR3) ANCA. No todos los pacientes tienen ANCA. Agregue un prefijo que indique reactividad ANCA, por ejemplo, MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA negativo.
Poliangeítis microscópica (MPA)	Vasculitis necrosante, con pocos o ningún depósito inmune, que afecta predominantemente a los vasos pequeños (es decir, capilares, vénulas o arteriolas). Arteritis necrosante que involucra arterias pequeñas y medianas puede estar presente. La glomerulonefritis necrosante es muy común. La capilaritis pulmonar a menudo ocurre. La inflamación granulomatosa está ausente.
Granulomatosis con Poliangeítis (Wegener's) (GPA)	Inflamación granulomatosa necrosante que generalmente afecta al tracto respiratorio superior e inferior, y vasculitis necrosante que afecta predominantemente vasos pequeños a medianos (por ejemplo, capilares, vénulas, arteriolas, arterias y venas). La glomerulonefritis necrosante es común.
Granulomatosis eosinofílica con Poliangeítis (Churg-Strauss) (EGPA)	Inflamación granulomatosa rica en eosinófilos y necrosante que a menudo afecta al tracto respiratorio y vasculitis

	necrosante que afecta predominantemente a los vasos pequeños y medianos y está asociada con el asma y la eosinofilia. ANCA es más frecuente cuando está presente glomerulonefritis.
Vasculitis inmune complejo	Vasculitis con depósitos moderados a marcados en la pared del vaso de inmunoglobulina y / o componentes del complemento que afectan predominantemente a los vasos pequeños (es decir, capilares, vénulas, arteriolas y arterias pequeñas). La glomerulonefritis es frecuente
Enfermedad de la membrana basal anti-glomerular (anti-GBM)	Vasculitis que afecta a los capilares glomerulares, capilares pulmonares, o ambos, con Deposición de GBM de autoanticuerpos anti-GBM. La afectación pulmonar causa hemorragia pulmonar y la afectación renal causa glomerulonefritis con necrosis y semilunas
Vasculitis crioglobulinémica (CV	Vasculitis con depósitos inmunes de crioglobulina que afectan pequeños vasos (predominantemente capilares, vénulas o arteriolas) y se asocia con crioglobulinas séricas. La piel, los glomérulos y los nervios periféricos a menudo están involucrados.
Vasculitis IgA (Henoch-Schonlein) (IgAV)	Vasculitis, con depósitos inmunes dominantes de IgA1, que afecta a vasos pequeños (predominantemente capilares, vénulas o arteriolas). A menudo afecta la piel y el tracto gastrointestinal, y con frecuencia causa artritis. Puede ocurrir glomerulonefritis indistinguible de la nefropatía por IgA
Vasculitis urticarial hipocomplementémica (VUH) (vasculitis anti-C1q)	Vasculitis acompañada de urticaria e hipocomplementemia que afecta a vasos pequeños (es decir, capilares, vénulas o arteriolas) y se asocia con anticuerpos anti-C1q. Son frecuentes la glomerulonefritis, la artritis, la

	enfermedad pulmonar obstructiva y la inflamación ocular.
Vasculitis de vaso variable (VVV)	Vasculitis sin un tipo predominante de vaso involucrado que puede afectar vasos de cualquier tamaño (pequeño, mediano y grande) y tipo (arterias, venas y capilares).
Enfermedad de Behcet (BD)	Vasculitis que ocurre en pacientes con la enfermedad de Behcet que puede afectar arterias o venas. La enfermedad de Behcet se caracteriza por úlceras aftosas recurrentes orales y / o genitales acompañadas de lesiones inflamatorias del sistema nervioso cutáneo, ocular, articular, gastrointestinal y / o central. Pueden ocurrir vasculitis de vasos pequeños, tromboangeítis, trombosis, arteritis y aneurismas arteriales.
Síndrome de Cogan (CS)	Vasculitis que ocurre en pacientes con síndrome de Cogan. Síndrome de Cogan caracterizado por lesiones inflamatorias oculares, que incluyen queratitis intersticial, uveítis y epiescleritis, y enfermedad del oído interno, que incluyen pérdida auditiva neurosensorial y disfunción vestibular. Las manifestaciones vasculíticas pueden incluir arteritis (que afecta a arterias pequeñas, medianas o grandes), aortitis, aneurismas aórticos y valvulitis aórtica y mitral.
Vasculitis de un solo órgano (SOV)	Vasculitis en arterias o venas de cualquier tamaño en un solo órgano que no tiene características que indiquen que es una expresión limitada de una vasculitis sistémica. El órgano afectado y el tipo de vaso deben incluirse en el nombre (p. Ej., Vasculitis cutánea de vasos pequeños, arteritis testicular, vasculitis del sistema nervioso central). La distribución de la vasculitis puede ser unifocal o multifocal (difusa) dentro de un órgano. Algunos pacientes

	<p>diagnosticados originalmente con SOV desarrollarán manifestaciones adicionales de la enfermedad que justifican redefinir el caso como uno de los</p> <p>vasculitis sistémicas (por ejemplo, arteritis cutánea que más tarde se convierte en poliarteritis nodosa sistémica, etc.).</p>
--	---

Tabla 12. Criterios clasificatorios Chapel Hill 2012: (J. C. Jennette et al., 2013)

8.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se excluyeron los registros clínicos que tuvieran las siguientes condiciones:

- ❖ Registros clínicos que no contaran con el aval de las instituciones implicadas en la investigación, para su obtención.
- ❖ Registros de mala calidad y con datos incompletos, o ausencia de alguna variable que fuera fundamental en el cumplimiento de los objetivos del trabajo. La ausencia de un paraclínico no será necesariamente un criterio de exclusión si esto no afecta el cumplimiento de los objetivos planteados.
- ❖ Vasculitis secundarias:
 - Asociadas a medicamentos: hidralazina, propiltiuracilo, interferón
 - Asociadas a diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjogren, Miopatías inflamatorias.
- ❖ Asociadas a consumo de sustancias ilícitas: cocaína.
- ❖ Pacientes con estados de hipercoagulabilidad: diagnóstico de deficiencia de Proteína C, S o mutación V Leyden.
- ❖ Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar.
- ❖ Pacientes que no cumplieran criterios clasificatorios definidos por el Colegio Americano de Reumatología o el Consenso Chapel Hill de acuerdo a lo definido en los criterios de inclusión.

Para la recolección de la información se utilizó un formato estructurado utilizando la plataforma google forms, en el cual se registraron las variables socio-demográficas importantes, como los datos de filiación, tiempo de diagnóstico, número de hospitalizaciones, número de recaídas, infecciones y tipo de infección presentada, variables clínicas como síntomas y signos presentados, criterios diagnósticos clasificatorios definidos de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos, paraclínicos realizados así como los estudios de imagen y de histopatología. Se realizó el cálculo de puntuación de actividad de la enfermedad de acuerdo a la

escala de BVAS. Posteriormente, el formato se trasladó a base de datos en Excel que fue utilizada para el análisis de los datos.

El análisis estadístico se realizó con el software Stata.

Las variables dependientes definidas para los análisis fueron el desenlace (vivo o muerto), actividad de la enfermedad de acuerdo a la escala BVAS y las complicaciones infecciosas y no infecciosas, mientras que las variables independientes que fueron alrededor de 48, incluyeron datos sociodemográficos, clínicos, paraclínicos, imagenológicos e histopatológicos y presentan en la tabla 2:

EPS	Edad
Sexo	Ocupación
Residencia	Procedencia
Nivel educativo	Criterios Clasificatorios ARC y Chapel Hill
Antecedentes Familiares	Hemograma
PCR	AgsHB
Hepatitis C	VIH
Prueba serológica no treponémica	(creo q es mejor poner prueba serológica no treponémica reactiva?)Factor Reumatoide
ANAS	Anti C1q
Lavado Bronquio-alveolar	Ecografía Renal
Sedimento urinario	(especificar URINARIO)C3
C4	IgE
ANCAc	ANCAp
ANCA PR3	ANCA MPO
VSG	Proteinuria en 24 hrs
Proteinuria/Creatinuria	Tipo de Vasculitis: Grandes, Medianos y Pequeños vasos
Fecha de Inicio de los síntomas	Fecha de diagnóstico
Primera Hospitalización	Número de Hospitalizaciones
Infección	Recaídas
Doppler de vasos del cuello	TACAR
BIOPSIA: Piel, Renal, Pulmón	Rx Tórax
Antecedentes Personales	Comorbilidades
Uroanálisis	Crioglobulinas
Anti-MBG	

Tabla 13. Variables independientes utilizadas en los análisis estadísticos.

8.3. PLAN DE ANÁLISIS

Se hizo un análisis exploratorio de datos para identificar errores, valores extremos y con base en eso se hicieron ajustes a la base de datos.

Se corrieron las pruebas de normalidad para evaluar los supuestos de normalidad, y para las distribuciones que las cumplieron se corrieron estadísticas paramétricas y para las que no se corrieron estadísticas no paramétricas.

Se hizo la categorización de variables, con el fin de identificar los tipos de variables y definir sus respectivos análisis estadísticos. Para las variables nominales dicotómicas y politómicas tales como el régimen de seguridad social, sexo, educación, residencia, procedencia, escolaridad, tipo de vasculitis, infección, tipos de infecciones, antecedentes, presencia de comorbilidades, tipo de comorbilidad, antecedentes familiares, desenlace, presencia y patrón de ANAS, presencia de ENAS, IgE, ANCAS, otros anticuerpos, realización de radiografía de tórax, lavado broncoalveolar, eco renal, doppler de vasos de cuello y biopsia, se presentaron como 1 y 0 por lo tanto sólo se les calcularon proporciones. Para las variables cuantitativas discretas, tales como la edad, el tiempo de diagnóstico, número de hospitalizaciones, número de recaídas, y otros laboratorios específicos, se les calcularon medidas de tendencia central y de dispersión.

Se realizó el análisis **Univariado** para estimar distribución de frecuencias, proporciones, razones y tasas para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas además de lo anterior, se generaron medidas de tendencia central, medidas de dispersión, medidas de localización y distribuciones de frecuencia.

Posterior a esto, se realizó la prueba de Shapiro Wilk para evaluar supuestos de normalidad de las variables, y se hizo un análisis **Bivariado**, en el cual se usó para las variables cuantitativas que cumplieron los supuestos de normalidad la t de student y para el caso específico de las vasculitis de pequeño vaso cuya distribución fue normal, se utilizó el test estadístico Anova debido a que tenía 4 subgrupos. Si las variables no cumplían los supuestos de normalidad, la prueba estadística que se usó fue la de Kruskal Wallis.

Por último, se realizó un análisis **multivariado** mediante pruebas de regresión logística incluyendo las variables que mejor explicaban el desenlace de acuerdo a lo obtenido en el análisis bivariado.

Finalmente, con los datos obtenidos en el análisis multivariado se hizo un modelo de predicción de mortalidad.

9. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la resolución número 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia, esta investigación se clasificaría como “sin riesgo, esto en vista de que hace parte de estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, además no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta, por lo tanto esta investigación no necesitó consentimiento informado.

Se solicitó aprobación al Comité de Ética de la Universidad Tecnológica de Pereira con aprobación por Acta No. 04, punto 3.1, numera 3.1.6 del 04 de marzo de 2019.

10.RESULTADOS

10.1. RESULTADOS ANALISIS UNIVARIADO

Se revisaron la totalidad de registros clínicos siendo 57 registros los que cumplieron los criterios de inclusión definidos para el estudio, correspondientes a los pacientes con diagnósticos de VSP atendidos en el Hospital Universitario San Jorge y la Clínica los Rosales entre enero de 2016 y diciembre de 2018.

De los pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria, el 61% fueron del sexo femenino y el 39% del sexo masculino, como se evidencia en la figura 5; de acuerdo a la edad, 29 pacientes tenían 60 años o más, lo cual correspondió al 50,8% del total de casos, y en un 14% de los pacientes tenían entre 30-39 años y 50-59 años (Figura 6).



Figura 5. Distribución por sexo

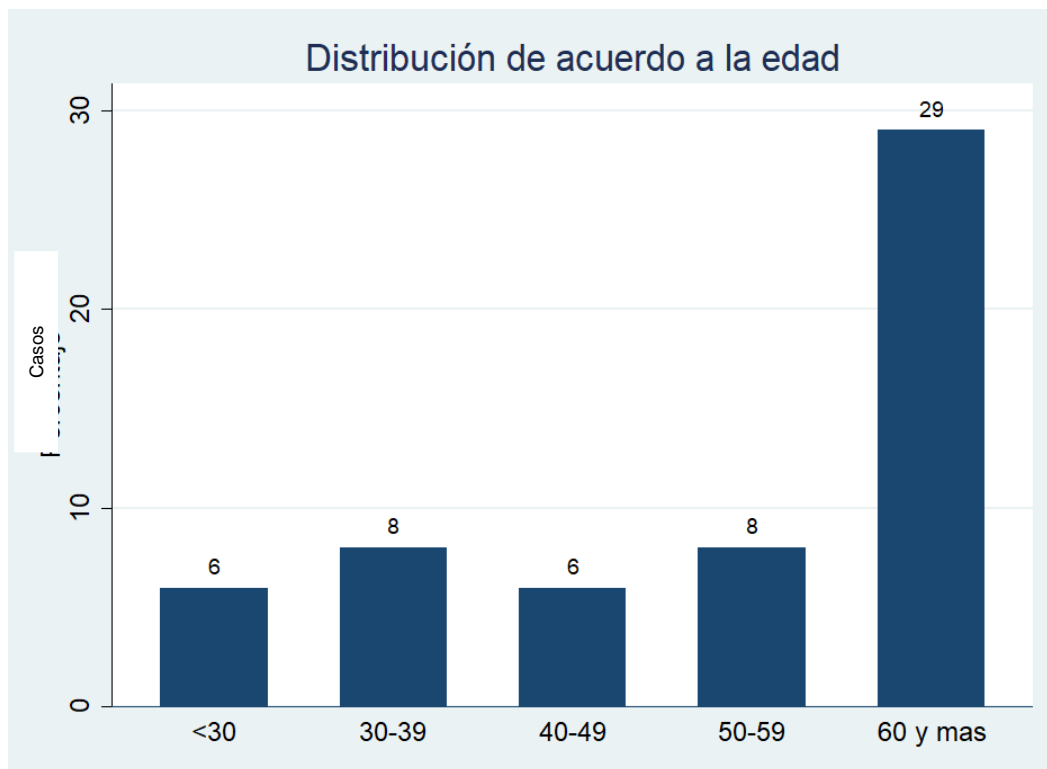


Figura 6. Distribución de acuerdo a la edad

El 80.7% de los pacientes tenían procedencia y residencia en área urbana, y 19.2% en área rural. De acuerdo al régimen de afiliación al sistema de salud (figura 7), el 65% de los pacientes pertenecían a régimen contributivo y el 21% al subsidiado. El estrato socioeconómico se pudo determinar en el 59.6% (34 pacientes), de estos, 17 pacientes correspondientes al 50% de los casos pertenecían al estrato 1 y 32.35% estrato 3 (11 pacientes), 15.7% estrato 2 (5 pacientes) y 1 paciente tenía estrato 4 (2.9%). No se identificaron pacientes de estrato 5 o 6. (figura 8).

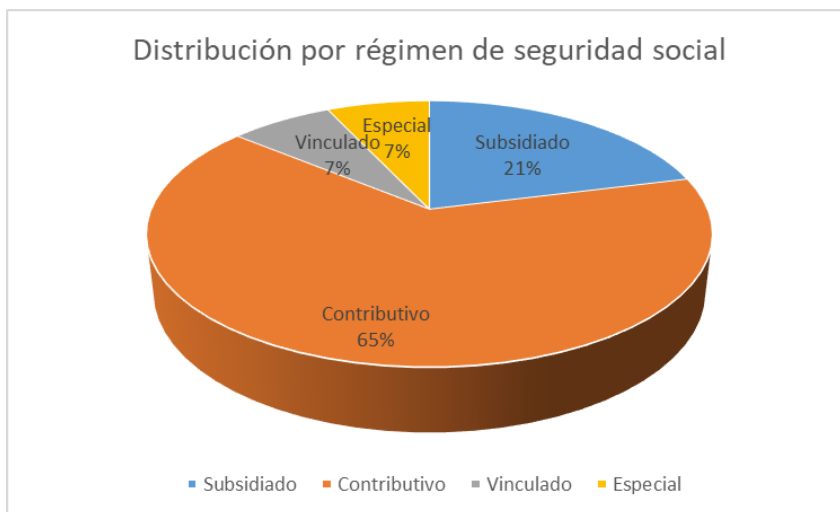


Figura 7. Distribución por régimen de afiliación al sistema de seguridad social

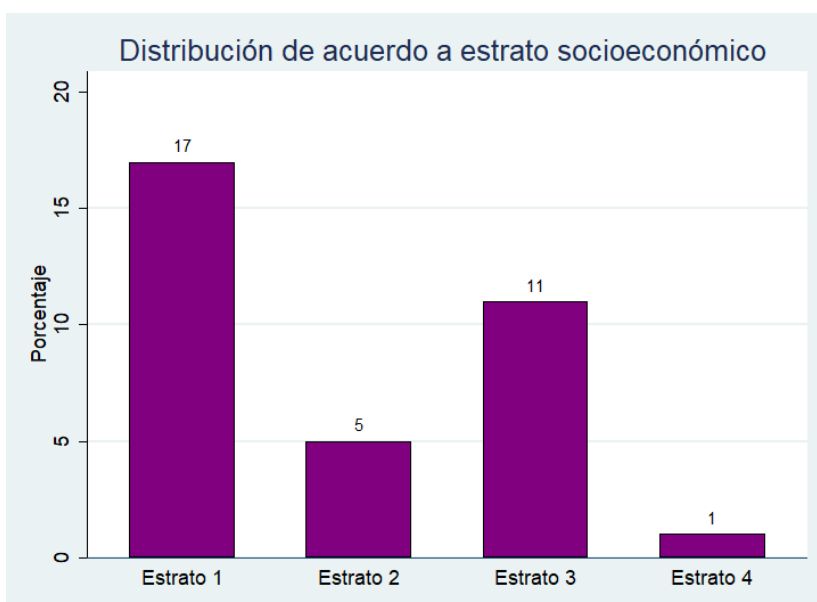


Figura 8. Distribución de acuerdo a estrato socioeconómico

De acuerdo a la ocupación, se pudo determinar que el 52.38% (22 pacientes) tenían trabajos varios denominados como “otros”, 23.81% (10 pacientes) trabajaban en el campo y 19.05% (8 pacientes) eran jubilados. La escolaridad solo se pudo determinar en 7 pacientes, debido a la falta de información en los registros clínicos, de estos, 71.43% correspondientes a 5 pacientes, habían estudiado hasta la básica primaria.

En cuanto al tipo de vasculitis, el 12.28% (7 pacientes) de los casos se clasificó como vasculitis de grandes vasos, 15.79% (9 pacientes) vasculitis de mediano vaso y 59.65% (34 pacientes) vasculitis de pequeño vaso de los cuales un 52.63% estaban asociadas a ANCA y 7.02% asociadas a inmunocomplejos. El 3.51% de los casos se clasificó como vasculitis de vaso variable, correspondiente a 2 pacientes de todos los registros.

El 52.63% (30 pacientes) tenía alguna comorbilidad, de las cuales las más frecuentemente reportadas en los registros clínicos, fueron: la HTA (40.35%), la ERC (17.54%), el hipotiroidismo (12.28%), la falla cardíaca (10.53%) y la EPOC (7.02%). El 28.07% de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo y 10.53% (6 pacientes) de los casos tenían antecedentes familiares de enfermedad autoinmune.

El tiempo de diagnóstico se pudo determinar en 54 de los 57 pacientes, y se tomaron como determinantes el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de diagnóstico. Osciló entre los 0 días y los 4298 días.

El 78.94% de los pacientes tuvo 2 o más hospitalizaciones frente a un 21.05% que no tuvo hospitalizaciones o solo tuvo 1 hospitalización (Figura 9).

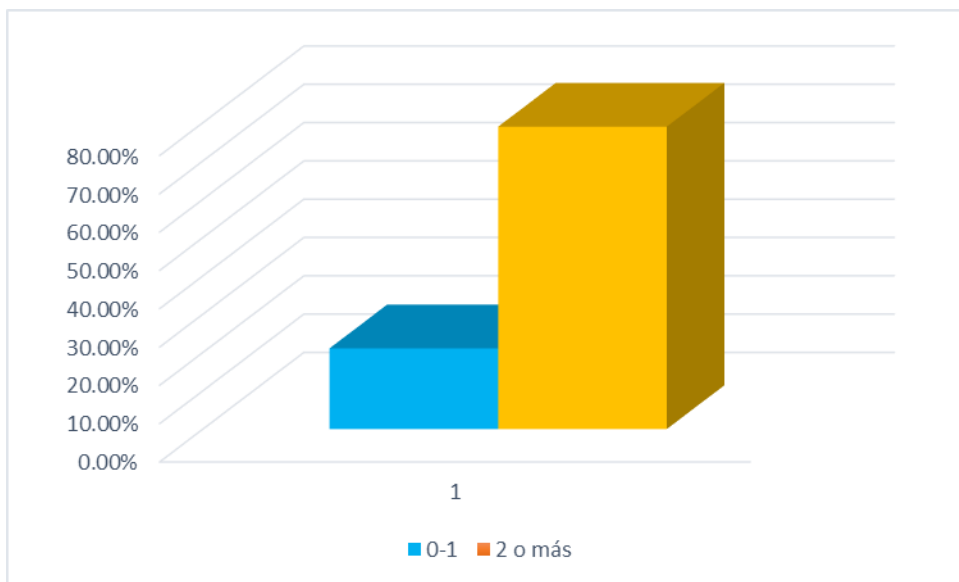


Figura 9. Número de hospitalizaciones

Las infecciones se presentaron en el 40.35% (23 casos) de los pacientes, en la figura 10, se muestran todas las infecciones presentadas en los pacientes, y en la tabla 3, se presentan los tipos de infecciones. De estas, las más frecuentes fueron las de la vía aérea superior que se presentaron en 9 pacientes (15.79%), sinusitis

en el 19.30% (11 pacientes), vía aérea inferior en 9 pacientes (15.79%) dada por neumonía en el 15.79% (9 casos), piel y tejidos blandos en 8 pacientes (14.04%), torrente sanguíneo en 6 pacientes (10.53%) dadas principalmente por bacteriemia por Gram positivos en el 8.77% de los casos frente a 1.75% por Gram negativos. Las infecciones de las vías urinarias se presentaron en 5 pacientes (8.77%) y las del tracto gastrointestinal en 4 paciente (7.02%). Solo se presentó un caso de infección del SNC por meningitis y 1 caso de tuberculosis. Otras infecciones que se describieron en estos pacientes fueron diverticulitis, colitis por *Clostridioides difficile*, y úlceras sobreinfectadas. No hubo casos de miocarditis, pericarditis ni endocarditis infecciosa.

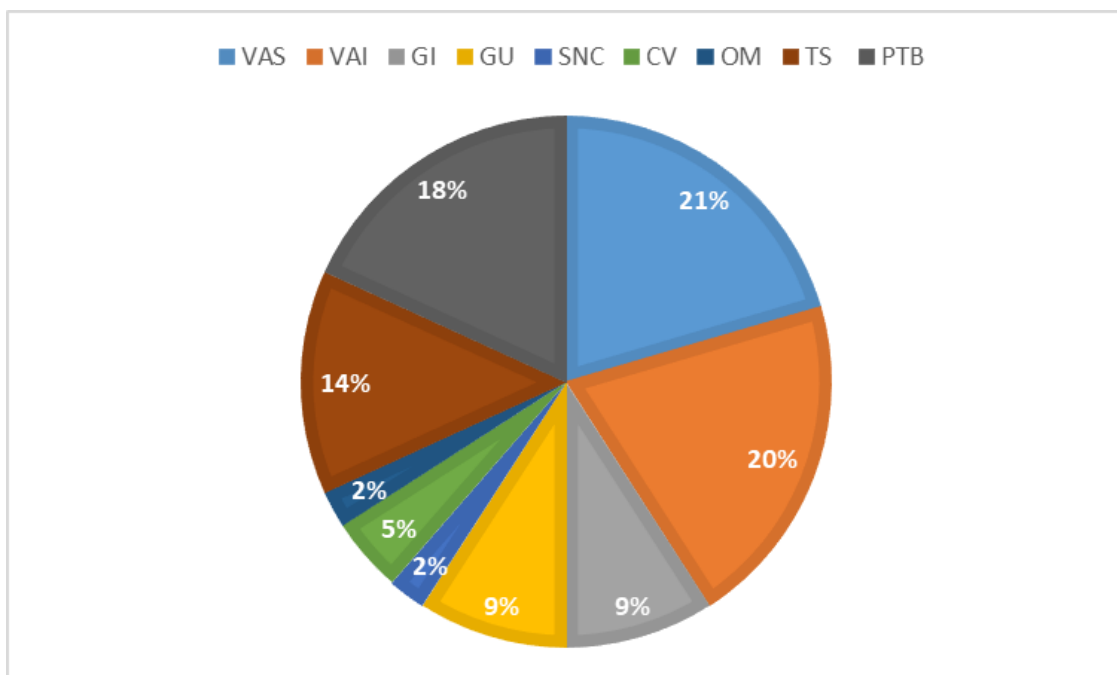


Figura 10. Infecciones presentadas

Tipo de infección	Frecuencia (%)
Sinusitis	19,3
Laringitis	3,51
Otitis	3,51
Traqueítis	0
Neumonía	15,79
TB	1,75
Absceso pulmonar	1,75
Empiema	3,51
IVU	8,77
Meningitis	1,75
Encefalitis	0
Absceso cerebral	0
Miocarditis	0
Pericarditis	0
Endocarditis Infecciosa	0
Flebitis	0
Absceso cutáneo	1,75
Foliculitis	3,51
Bacteriemia por Gram positivos	8,77
Bacteriemia por Gram negativos	1,75

Tabla 14. Tipos de infecciones presentadas

En la figura 11, se presentan el número de recaídas reportadas en los registros. El 63.16% de los pacientes tuvo al menos una recaída en comparación con el 36.84% que no presentó ninguna recaída. De los pacientes que tuvieron recaídas el 10.53% de los pacientes tuvo 3 recaídas, que corresponde a 6 pacientes. Un paciente tuvo 4 recaídas.

Para medir la actividad de la enfermedad, se calculó el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS v 3.0), obteniendo los resultados presentados en la tabla 4. El 53.05% de los pacientes tuvieron puntajes por encima de 20 puntos, evidenciando una alta actividad de la enfermedad; en el 22.79% de los casos se registró un BVAS mayor a 41 puntos.

Puntaje	Número de casos	Frecuencia (%)
0-10	11	19.29
11-20	16	28.07
21-30	12	21.05
31-40	5	8.77
41-50	9	15.78
51-63	4	7.01
Total	57	100

Tabla 15. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS v 3.0

Se pudo establecer el desenlace en la totalidad de los pacientes, encontrando que, según lo reportado en los registros, el 89.47% de los pacientes estaba vivo, mientras que el 10.53% falleció durante el periodo comprendido de revisión de los registros clínicos.

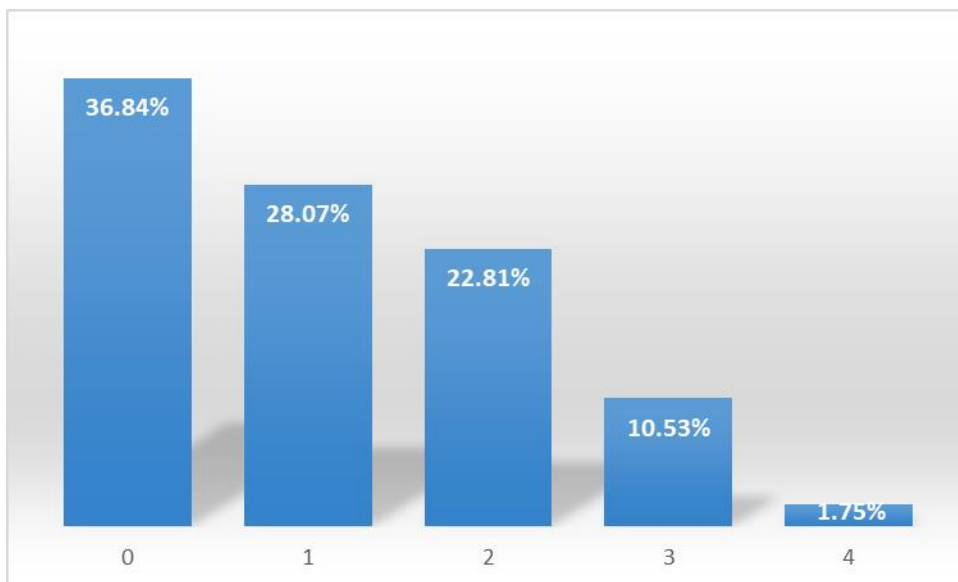


Figura 11. Número de recaídas

Los síntomas sistémicos presentados por los pacientes fueron: fiebre mayor o igual a 38°C en el 29.82% de los casos (17 pacientes), pérdida de peso ≥ 2 kg en el 36.84% correspondientes a 21 pacientes y artralgias en el 49.12% (28 casos).

En piel y mucosas, el 21.05% de los pacientes presentó lesiones purpúricas, 17.54% presentó úlceras cutáneas, 10.53% alopecia, 8.77% úlceras orales y 5.26% presentaron otras vasculitis cutáneas.

Los síntomas en ojos, oídos y garganta presentados con mayor frecuencia fueron Bloqueo nasal / secreción crónica / formación de costras / úlceras en el 19.3% de los pacientes, síntomas de sinusitis crónica en el 17.54%, Pérdida auditiva neurosensorial y/o conductiva en 12.28%, Conjuntivitis / Blefaritis / Queratitis en el 7.02% de los casos y visión borrosa en el 7.02% de los pacientes.

A nivel pulmonar, el 15.79% de los pacientes tuvieron hemoptisis masiva/hemorragia alveolar, 12.28% tenían asma crónica y tuvieron hallazgos de nódulos pulmonares o cavidades y compromiso endobronquial, y un 10.53% se presentaron con falla respiratoria o derrame pleural o pleuritis.

El compromiso cardiovascular más frecuente fue la falla cardíaca congestiva en el 12.28% de los casos y cardiomiopatía en el 7.02% de los pacientes. En el 8.77% de los casos hubo ausencia de pulsos en una extremidad, 7.02% tuvieron claudicación de extremidad >3 meses y en el 5.26% se documentó estenosis de vasos mayores.

Los síntomas gastrointestinales fueron poco frecuentes. Sólo se presentó diarrea con sangre y dolor abdominal isquémico en el 5.26% de los casos.

El compromiso renal fue el más frecuente, principalmente dado por hematuria en casi la mitad de los pacientes (47.37%), hipertensión (36.84%), proteinuria > 500 mg en 24 hrs (26.32%), TFG estimado / medido \leq 50% (28.07%) y enfermedad renal en etapa terminal (22.81%); con aumento de la creatinina sérica > 30% o disminución del aclaramiento de creatinina > 25% en el 19.30% y creatinina sérica que osciló principalmente entre 1.4- 5.6 mg/dl en el 15.79% de los casos.

A nivel neurológico el 31.58% de los pacientes se presentó con neuropatía periférica, siendo de tipo sensorial en el 22.81% de los casos y 8.77% mononeuritis múltiple. La cefalea se manifestó en el 28.07% de los reportes y los eventos cerebrovasculares se desarrollaron en el 5.26% de los pacientes. En esta serie de casos no se presentaron lesiones de la médula espinal.

De acuerdo a los registros, no hubo ningún caso de falla gonadal, falla medular, diabetes, cistitis química y solo se presentó un caso de malignidad asociada.

En cuanto a las alteraciones hematológicas, el 55.5% (30 pacientes de 54) se presentó con leucocitosis, que osciló entre 11350 y 27400 K/uL, con neutrofilia asociada en todos los casos y no se presentaron casos de neutropenia. La linfopenia se presentó en el 20% de los casos (11 pacientes de 55) y linfocitosis en el 5.46% (3 pacientes de 55). El recuento de monocitos se documentó en 50 pacientes, de los cuales 25 se presentaron con monocitosis correspondiente al 50% de los casos. La eosinofilia referida como recuento de eosinófilos mayor a 500 K/uL se presentó en el 14% (7 casos de 50) y el 22% se presentó con eosinopenia absoluta. 3 pacientes tuvieron recuentos de basófilos > 100 K/uL. La anemia, definida como hemoglobina < 12 gr/dl se presentó en 30 pacientes de 56 (55.43%) y fue normocítica en el 96% de los casos, homogénea en el 68% y normocrómica en 82.5% de los pacientes. El 20.26% se presentó con trombocitosis y el 5.3% con trombocitopenia menor a 150.000 K/uL.

Los reactantes de fase aguda estuvieron alterados en más de la mitad de los pacientes, siendo la velocidad de sedimentación globular (VSG) el reactante más elevado, en el 86% (43 de 50 pacientes) con punto de corte >20 seg, siendo mayor a 100 seg en el 18% de los casos; y la proteína C reactiva (PCR) estuvo elevada en el 67.21% (35 pacientes de 52) con un punto > a 5 mg/l.

En cuanto a las pruebas de función renal, el 47.29% de los pacientes tuvo creatinina alterada en distintos grados, el 19.27% (11 pacientes) se presentaron con creatinina entre 1.4 y 2.8 mg/dl y el 10.5% tuvo creatinina > 5.7 mg/dl. El 52.58% de los pacientes incluidos tuvo función renal normal de acuerdo a lo observado en la tabla 5.

Creatinina (mg/dl)	Frecuencia (%)
0-1	52,58
1.1-1.3	7,01
1.4-2.8	19,27
2.9-5.6	10,51
>5.7	10,5

Tabla 16. frecuencia de valores de creatinina

Los pacientes se presentaron con distintos grados de proteinuria, siendo en rango nefrótico en el 14.7% (5 pacientes de 34). El uroanálisis fue documentado en 50 de los pacientes, siendo fundamental para definir el sedimento activo, que se presentó en el 50% de los pacientes (25 casos), dado por proteinuria significativa (mayor a 100 mg/dl) en el 26% de los casos, hematuria significativa (>3.5 hematíes/uL) en el 68% de los casos (34 pacientes) y leucocituria (>5 leucocitos/uL) en el 76% de los pacientes (38 casos).

El 100% de los pacientes (57) tuvieron antígeno de superficie de HBV (AgshB) y anti-HCV negativos (45 pacientes), los anticuerpos contra VIH se tomaron en 48 pacientes y en todos los casos fueron negativos, y la prueba de detección para sífilis fue positiva en un caso, en los otros 50 casos en los que se tomó (98.04%) fue negativa.

En cuanto a los estudios de autoinmunidad, se midieron los niveles del complemento 44 pacientes, de estos, el 88.6% tenía complemento C3 y 95.43% complemento C4 normales, el factor reumatoide se tomó a 38 pacientes, siendo negativo en el 81.58% de los casos. En 49 pacientes se midieron anticuerpos antinucleares (ANAS), los cuales fueron negativos en el 69.39% y positivos en el 30.61% con títulos >1:80 en el 91.67% de los pacientes siendo los patrones más frecuentes el citoplasmático en el 20% y el homogéneo en el 33.33% de los pacientes. Los estudios de especificidades (anti Ro, anti La, anti RNP, anti SM), los anticuerpos anti músculo liso (ASMAS) se midieron en tres pacientes, siendo

positivos en dos, los anticuerpos mitocondriales solo fueron positivos en un paciente, de dos que se midieron. Ningún paciente tuvo anticuerpos anti membrana basal glomerular ni crioglobulinas positivas de los 6 y 12 a los que se los hicieron respectivamente. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) se tomaron en el 85% de los pacientes, siendo los ANCASp los más frecuentemente positivos en el 26% de los pacientes de acuerdo a lo mostrado en la tabla 6, en comparación con el 22% de positividad para los ANCASc, en cuanto a las especificidades, los anti proteinasa 3 (anti PR3) fueron positivos en el 26% de los casos (5 de 19 casos) en contraste con los anti mieloperoxidasa (anti MPO) medidos por ELISA positivos en el 23.81% de los pacientes (5 casos de 21) , reportándose títulos mayores a 1:20 en todos los casos (29) y en el 58.68% fueron mayores a 1:80.

Tipo de ANCAS	Número de pacientes	Frecuencia de toma (%)	Frecuencia de positivos (%)
ANCASc	49	85	22
ANCASp	49	85	26
Anti-PR3	19	33	26
Anti-MPO	21	36	23.81

Tabla 17. Distribución de frecuencias por Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS)

Los estudios complementarios que se realizaron fueron la fibrobroncoscopia en el 28.07% de los pacientes (16 pacientes de 57), ecografía renal en el 47.37% de los casos (27 pacientes de 57), radiografía de tórax en 77.19% (44 de 57 pacientes), doppler de vasos de cuello en 7.02% (4 de 57 pacientes), tomografía de alta resolución (TACAR) en el 40.35% (23 de 57 casos) y el estudio histopatológico mediante la toma de biopsia se hizo en 34 pacientes de 57, correspondiente al 59.65% de los casos, y el tipo de biopsia más realizada fue la de piel que se tomó en el 29. 83% de los pacientes como se puede observar en la tabla 7.

Biopsia	Frecuencia (%)
No tomada	40.35
Piel	29.82
Riñón	22.81
Pulmón	7.02

Tabla 18. Frecuencia de realización de biopsia y tipo de biopsia realizada

Los reportes de las patologías tomadas, fueron variables, pero los hallazgos más descritos fueron la vasculitis leucocitoclástica, necrosis fibrinoide, glomerulonefritis proliferativa extracapilar.

10.2. RESULTADOS ANÁLISIS BIVARIADO

Los pacientes que se presentaron con vasculitis de grandes vasos fueron mayores con respecto a los que no tuvieron este diagnóstico, con una mediana de edad de 73 años vs 59 años respectivamente, sin significancia estadística ($p=0.21$), en cuanto a las vasculitis de mediano vaso, la edad de presentación de los casos fue menor que en los que no se hizo este diagnóstico, siendo de 56 años en el 50% de los pacientes ($p= 0.70$). La edad de los pacientes con diagnóstico de vasculitis de pequeño vaso asociada a ANCAS fue de 61 años y la asociada a inmunocomplejos fue de 40 años ($p= 0.08$) y para las vasculitis de vaso variable que se documentaron, la mediana de edad de los pacientes fue de 45 años ($p=0.36$).

No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo de los pacientes para ninguna de los subtipos de vasculitis sistémicas primarias incluidas en el presente estudio.

Tampoco hubo diferencias entre los diagnósticos de vasculitis y la presentación de alguna comorbilidad, ni para HTA o ERC que fueron las comorbilidades de mayor prevalencia en el grupo de pacientes diagnosticados.

El número de hospitalizaciones no se vio asociado a ningún subtipo de vasculitis en particular, siendo estadísticamente no significativo.

La presencia de infecciones no tuvo asociación estadísticamente significativa para las vasculitis de grande, mediano ni vaso variable, pero hubo una asociación limítrofe con las vasculitis de pequeño vaso ($p= 0.087$); siendo la neumonía y la sinusitis los diagnósticos infecciosos que se asociaron con este último subtipo de vasculitis sistémica primaria con significancia estadística ($p=0.028$ y $p= 0.005$ respectivamente). Las infecciones de vías urinarias, la laringitis, la otitis y la bacteriemia por Gram positivos, que fueron las infecciones más presentadas en el grupo de pacientes, no tuvieron asociación estadística con ningún subtipo específico del diagnóstico.

El número de recaídas no tuvo asociación estadística con ninguno de los subtipos de vasculitis.

En cuanto a los procedimientos e imágenes diagnósticas, se encontró que la realización de lavado broncoalveolar, se asoció a la vasculitis de mediano y pequeño vaso de forma estadísticamente significativa ($p= 0.039$ y 0.005 respectivamente), realizándose sobre todo en esos subgrupos de pacientes. La toma de ecografía renal se asoció con la vasculitis de pequeño vaso ($p=0.019$), no siendo así para los otros subtipos de vasculitis sistémica primaria. La radiografía de tórax se hizo en 44 de los 57 pacientes, siendo estadísticamente significativa en el subgrupo de pequeño vaso ($p= 0.000$). Por otro lado, el doppler de vasos de cuello solo tuvo asociación estadística intermedia con las vasculitis de gran vaso ($p= 0.070$). En contraste, la realización de tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) fue estadísticamente significativa en las vasculitis de mediano y pequeño vaso ($p= 0.006$ y 0.000 respectivamente), no así para las de gran vaso y vaso

variable. Por último, la obtención de biopsia de piel, riñón y pulmón, fue estadísticamente significativa para las vasculitis de mediano vaso ($p=0.004$) y de pequeño vaso ($p=0.009$) y no tuvo ninguna asociación para las de vaso variable.

En cuanto al índice de actividad Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), este tuvo una mediana de 11 puntos en los pacientes que tuvieron el diagnóstico de vasculitis de grandes vasos vs 24.5 puntos en el caso de los pacientes que no tuvieron este diagnóstico, siendo estadísticamente significativo ($p=0.02$). Para las vasculitis de mediano y vaso variable tampoco hubo asociación estadística y los puntajes de BVAS fueron menores en los casos diagnosticados en comparación con los pacientes sin las patologías mencionadas; pero sí para el caso de las vasculitis de pequeño vaso en cuyo caso el índice de actividad fue mayor en los pacientes diagnosticados siendo de 16.5 puntos vs 11 puntos con respecto a los no diagnosticados en general y para las vasculitis asociadas a ANCA fue de 29.5 puntos, lo cual fue estadísticamente significativo con una $p=0.0003$.

Los laboratorios fueron importantes con respecto al índice de actividad de la enfermedad obtenido mediante el BVAS, de acuerdo a lo presentado en la tabla 8. Los niveles de velocidad de sedimentación globular (VSG) se correlacionaron de una forma estadísticamente significativa ($p=0.026$), y por cada aumento de este paraclínico en 1 segundo, hubo un aumento del BVAS en 0.14, con un R cuadrado de 0.9% de aporte al puntaje de actividad. De forma similar, la PCR aportó en un 17% al score, y por cada punto de aumento de la PCR, el índice de actividad se incrementó 0.08, de forma estadísticamente significativa ($p=0.002$). Sin embargo, al analizar las dos variables conjuntamente con respecto a su asociación e impacto en el puntaje de actividad, se obtuvo que la PCR tuvo mejor rendimiento en el índice de actividad en contraste con la VSG. La anemia se asoció de forma estadísticamente significativa ($p=0.000$), de forma de que el aumento de 1 gr/dl de la hemoglobina redujo en 3.6 el BVAS y esto tuvo una eficiencia del 40% en el score. El sedimento activo en el uroanálisis se correlacionó de forma directa con el índice de actividad de Birmingham de vasculitis, ya que los pacientes que tuvieron sedimento positivo, evidenciaron un BVAS más alto que los que no lo tuvieron (38 vs 16 puntos respectivamente) con una asociación estadísticamente significativa ($p=0.0017$) y por la presencia de este hallazgo se aumentó en 9 el BVAS, con un peso en el score del 52% para este paraclínico. Los pacientes que fueron ANCAS positivos, tuvieron mayor puntaje en el BVAS en comparación con los que fueron negativos (41 vs 28.5 puntos respectivamente), pero esto no tuvo una asociación estadística significativa ni un impacto en el score ($p=0.23$), el título de los mismos de igual manera fue indiferente. La realización de TACAR se asoció con mayor puntaje en el BVAS (37 puntos) siendo estadísticamente significativo ($p=0.0004$) en contraste con 15.5 puntos en los pacientes a los que no se les hizo este tipo de imagen. Por otro lado, la toma de biopsia también se hizo en paciente con puntaje de actividad mayor siendo de 16 puntos para la biopsia de piel, 39 puntos para los pacientes a los que se hizo biopsia renal y 24 puntos a los que se tomó muestra de

tejido pulmonar para estudio histopatológico, siendo esto estadísticamente significativo $p=0.0264$.

Variable	R-cuadrado	coeficiente	p
VSG	0.0992	0.1486368	0.026
PCR	0.1737	0.0827617	0.002
Anemia	0.4026	-3.615459	0
Sedimento urinario	0.5293	9.227248	0.013

Tabla 19. Impacto de los hallazgos de laboratorio en el índice de actividad de Birmingham de vasculitis

El índice de actividad se asoció de forma estadísticamente significativa al desenlace, definido este último como el estado del paciente al final del seguimiento (vivo o muerto), con un puntaje más alto de 49.5 puntos en el BVAS de los pacientes que fallecieron, en comparación con 19 puntos en los que estaban vivos en el momento de la revisión de registros clínicos ($p=0.0042$).

El estado final del paciente tras la revisión de las historias clínicas fuera vivo o muerto, no tuvo una asociación con ninguno de los subtipos de vasculitis sistémicas primarias, el sexo tampoco influyó en el desenlace de los pacientes, pero la edad sí tuvo una asociación estadísticamente significativa, evidenciando que los pacientes mayores (con una mediana de 70 años) tuvieron mayor desenlace de mortalidad con respecto a los pacientes que vivieron cuya mediana de edad fue 56 años ($p=0.0083$). El estrato socioeconómico también se asoció al desenlace de mortalidad ($p=0.088$), siendo el estrato 1 el que mayor número de casos de mortalidad tuvo.

En cuanto a los síntomas que se asociaron con un desenlace desfavorable en los pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria, la fiebre mayor o igual a 38°C , se comportó como un factor de riesgo para mortalidad, con un OR de 5.84 (IC 95% 0.71-69.14, $p=0.0583$), la pérdida auditiva neurosensorial con OR 11.75 (IC 95% 1-113, $p=0.0201$), la hemoptisis masiva/hemorragia alveolar con OR 18.4 (IC 95% 1.88- 229, $p=0.0041$), la falla respiratoria con OR 49 (IC 95% 3.64-736, $p=0.0005$), la hipertensión pulmonar con OR 25 (IC 95% 0.95- 1501, $p=0.0268$), el compromiso de la función renal con TFG estimado / medido $\leq 50\%$ con OR 18 (IC 95% 1.67-880, $p=0.0052$), creatinina sérica 2.9- 5.6 mg/dl con OR 24.5 (IC 95% 1.79-355, $p=0.0063$) y el aumento de la creatinina sérica $> 30\%$ o disminución del aclaramiento de creatinina $> 25\%$ con OR 12.5 (IC 95% 1.39-152, $p=0.0100$). La hematuria ≥ 10 eritrocitos / hpf se comportó como un factor de riesgo con OR 6.59 (IC 95% 0.64 – 322, $p=0.0913$) con una significancia estadística limitrofe.

Las manifestaciones vasculíticas cutáneas, otorrinolaringológicas, cardiovasculares, vasculares periféricas, abdominales, y neurológicas no se asociaron con desenlace adverso en el grupo de registros revisados.

Los paraclínicos más asociados a los subtipos de vasculitis fueron: la creatinina que fue menor en los casos de pacientes fallecidos (0.69 mg/dl) vs en los pacientes vivos (1.065 mg/dl) con diagnóstico de vasculitis de gran vaso, con una significancia estadística ($p=0.0436$). La presencia de sedimento activo tuvo una asociación estadística limítrofe con las vasculitis de pequeño vaso ($p=0.078$).

Los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) se asociaron con la mortalidad de los pacientes de forma estadísticamente significativa ($p=0.0077$), siendo la mediana 163.85 mg/L en los pacientes que fallecieron, en comparación con 6.95 mg/L en los pacientes vivos. Los niveles de PCR no se asociaron de forma particular a ninguno de los subtipos de vasculitis. De igual forma, la anemia se asoció con el desenlace desfavorable, con una mediana de hemoglobina de 8.7 gr/dL en los pacientes fallecidos en contraste con los pacientes vivos cuyos niveles de hemoglobina tuvieron una mediana de 11.07 gr/dL ($p=0.0521$).

El recuento de linfocitos, eosinófilos, niveles de velocidad de sedimentación globular (VSG), los niveles de complemento, la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAS) o anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCAS), no se asociaron de forma preferencial a ninguno de los subtipos de vasculitis sistémica primaria ni al desenlace de mortalidad.

10.3. RESULTADOS ANÁLISIS MULTIVARIADO

La puntuación en el índice de actividad de Birmingham de vasculitis (BVAS), la presencia de fiebre y de hipertensión pulmonar, se asociaron estadísticamente al desenlace de mortalidad, aumentando la misma de forma considerable al estar presentes.

Esto, permitió generar un modelo de predicción de mortalidad, para los pacientes con vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA ($p= 0.0032$), en el cual el riesgo predicho es igual al observado, con una sensibilidad del 66. 7%, especificidad del 96.08%, unos correctamente clasificados del 93% lo cual se presenta en la tabla 9, y un área bajo la curva ROC de 0.9771 según lo presentado en la figura 12.

Mortalidad	Coeficiente	Error estandar	p	IC 95%
BVAS	.2183208	.099418	0.028	.0234652, .4131765
Fiebre	3.878636	1.725876	0.025	.4959812, 7.26129
Hipertensión pulmonar	5.264523	2.773521	0.058	-.1714775, 10.70052
Constante	-12.33327	4.98638	0.013	-22.10639, -2.560143

Tabla 20. Modelo de predicción de mortalidad para los pacientes con vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA

Sensibilidad	Pr(+ D)	66.67%
Especificidad	Pr(- ~D)	96.08%
Correctamente clasificados		92.98%

Tabla 21. Rendimiento del modelo de predicción de mortalidad para los pacientes con vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA

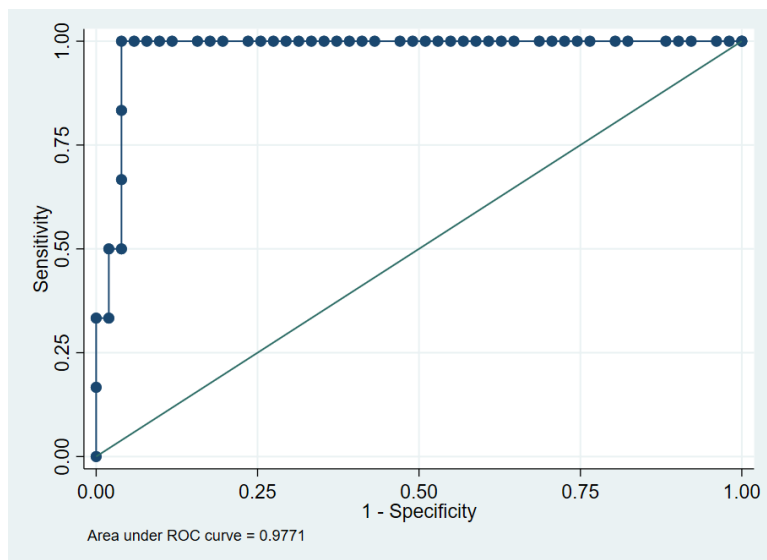


Figura 12. Curva ROC

11.DISCUSIÓN

Las vasculitis sistémicas primarias, son un conjunto heterogéneo de entidades patológicas caracterizadas por inflamación y daño de los vasos sanguíneos (vénulas, capilares, arteriolas de mediano y gran calibre) (Iglesias-Gamarra et al., 2007), cuya mortalidad se ha definido hasta en el 80% de los casos cuando no se logra hacer un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado (Tan et al., 2017). Su reconocimiento clínico, paraclínico y la determinación de la actividad de la enfermedad son fundamentales para lograr impactar en las tasas de mortalidad de los pacientes con estos diagnósticos. (Little et al., 2010), (Hasegawa et al., 2015).

En Colombia, hay pocos estudios que caractericen estas patologías e indaguen sobre la tasa de mortalidad y causas de desenlace adverso en esta población y en Pereira no existe conocimiento sobre el comportamiento de estas enfermedades tan diversas, es por esto, que se propuso caracterizar de forma clínica, serológica y sociodemográfica a 57 pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria atendidos en dos centros de referencia de la ciudad de Pereira.

En el estudio, el 12.28% de los casos, se clasificó como vasculitis de grandes vasos, 15.79% vasculitis de mediano vaso y 59.65% vasculitis de pequeño vaso, de los cuales un 52.63% estaban asociadas a ANCA y 7.02% asociadas a inmunocomplejos. El 3.51% de los casos se clasificó como vasculitis de vaso variable, esto concuerda con las publicaciones hechas en Colombia de estudios previos, por ejemplo, Ochoa et al, revisaron 857 casos en 62 años de estudio y encontraron que en el 42.1% de casos se describieron vasculitis de pequeño vaso (GPA, GEPA, PAM, Púrpura de Henoch Schonlein, crioglobulinémica), de estos, el 24% de los casos descritos fueron por diagnóstico de púrpura de Henoch Schönlein en niños; 19.5% vasculitis de mediano vaso (PAN, Kawasaki), 14.3% vasculitis de grandes vasos (arteritis de Takayasu y arteritis de células gigantes), y documentaron que la vasculitis más prevalente fue la arteritis de Takayasu en el 13.3% de los casos revisados, con apenas un 15.6% de los pacientes diagnosticados con vasculitis asociadas a ANCA (Ochoa et al., 2009). Esto se contrapone a los resultados de nuestro estudio, en los cuales, la gran mayoría de pacientes tuvieron diagnóstico de vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA (52.63%), en un número menor de años de seguimiento y mayor número de muestra, ya que el promedio de casos reportado por estos autores por año fue de 13.8 por año, en contraste con 57 encontrados en nuestra investigación en un periodo de 2 años; esto señala la alta prevalencia de esta enfermedad en la población Pereirana.

Según lo encontrado, predominó el sexo femenino con un 61% de los casos, lo cual concuerda con lo publicado en la literatura, tal es el caso para las vasculitis de grandes vasos (Richards et al., 2010); sin embargo, para las vasculitis de mediano y pequeño vaso, lo publicado en las series internacionales ha sido heterogéneo variando según el subtipo de vasculitis, por ejemplo, en el estudio de Hunder et al,

de 807 pacientes con vasculitis, de aquellos con el subtipo de Poliarteritis nodosa (PAN) solo el 38.1% fueron mujeres, y para las vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA el porcentaje femenino osciló entre el 36.5 y 37%, (Fries et al., 1990). En una publicación Española sobre el análisis clínico de las vasculitis de mediano y pequeño vaso realizado por González et al, el 57% de los pacientes fueron hombres (González Quijada et al., 2003), lo mismo se reportó en una serie del Reino Unido, hecha por Watts et al, sobre caracterización clínica de las vasculitis de mediano y pequeño vaso en la que de 82 casos estudiados, 47 fueron de sexo masculino (R. A. Watts et al., 2000). En contraste y en concordancia con nuestros hallazgos, son muchas las publicaciones que documentan una prevalencia mayor de mujeres afectadas, Sreih et al estudiaron pacientes hispanos y caucásicos con vasculitis asociadas ANCA, encontrando para ambos subgrupos una mayor representación de mujeres siendo del 72% y 52.2% respectivamente (Sreih et al., 2015), así mismo, Cisternas et al en Chile, encontraron un 57% de pacientes femeninos con granulomatosis con poliangiitis y poliangiitis microscópica (Cisternas M et al., 2005), y Cañas et al en Colombia tuvieron 21 mujeres con arteritis de Takayasu de 29 pacientes estudiados (Cañas et al., 1997).

En cuanto a la edad, la distribución de los casos estuvo repartida, en el 50.8% de mayores de 60 años y el resto por debajo de este rango de edad, esto se correlaciona con los estudios publicados por González et al, en el cual la media de edad fueron 61.9 años (González Quijada et al., 2003) para los pacientes con diagnóstico de vasculitis de mediano y pequeño vaso, y con las publicaciones del Reino unido, México y Chile que encontraron un promedio de edad de 62.9 años (R. A. Watts et al., 2000), 50.1 ± 12.7 años (Paredes-rivera & Torres-, 2017) y 50.8 ± 14.03 años (Cisternas M et al., 2005) respectivamente para las vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA. Esto se contrapone a lo reportado en un estudio colombiano sobre la caracterización de la arteritis de Takayasu, en el cual la media de edad de presentación de la enfermedad fue de 28.9 años. Los encontrado en nuestro estudio está en relación probablemente al mayor número de pacientes con diagnóstico de vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCAS, de las cuales se ha descrito ampliamente en la literatura que su edad de presentación promedio es de 75 años, siendo más usual es entre la cuarta y quinta década de la vida (Gutiérrez et al., 1996), no teniendo una representación mayor de los otros subtipos de vasculitis, lo que modifica la edad de presentación de los pacientes.

En esta investigación, se indagó sobre la procedencia y residencia de los pacientes, así como el régimen de afiliación al sistema de salud, para evaluar si estos factores impactaban de forma significativa en la presentación clínica o evolución de los casos, sin embargo, estas hipótesis no pudieron ser confirmadas, y llamó la atención que la mayoría de pacientes (80.7%) procedían de área Urbana y tenían un régimen contributivo (65%), a pesar de que muchos de los casos fueron atendidos en el Hospital Universitario San Jorge, cuya atención está enfocada a los regímenes subsidiado y vinculado. Esto implica que la aparición de las vasculitis sistémicas primarias en nuestro trabajo, se presenta sobre todo en personas ciudadinas con

aseguramiento en salud, de acuerdo al estrato la mayoría de pacientes estaba en el estrato 1 y 3 demostrando que son personas clase media baja y baja sobre todos los más afectados. Estas variables sociodemográficas no han sido reportadas en los otros estudios de caracterización de estas entidades patológicas y poco se sabe de la relación entre la condición socioeconómica y el desarrollo de las mismas.

En cuanto a las comorbilidades de base, más de la mitad de los pacientes sufría de alguna enfermedad, principalmente hipertensión arterial, sin embargo, estas no influyeron en el desenlace adverso que tuvieron los pacientes. Esto es importante, teniendo en cuenta que se ha reportado que la presencia de enfermedad cardiovascular previa se asocia con aumento de la mortalidad, de acuerdo a lo presentado por Hasegawa et al, los cuales analizaron 2195 pacientes con diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (GEPA) para identificar los factores asociados a mayor mortalidad y encontraron que la presencia de enfermedad cardiocerebrovascular a la admisión del paciente, se asociaba de forma estadísticamente significativa al desenlace adverso intrahospitalario. (Hasegawa et al., 2015).

El tiempo de diagnóstico se indagó en el 94% de los casos, encontrando periodos entre inicio de síntomas y diagnóstico de hasta 11 años, esto contrasta con lo reportado por Flores- Suárez et al, quienes documentaron un periodo de 2.5 años (30 meses en promedio) entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de sus pacientes con VSP de pequeño vaso asociada a ANCAS (Flores-Suárez & Alba, 2015) y Takala et al tuvieron un promedio 4 meses de diagnóstico oportuno desde el inicio de los síntomas, dichos autores evaluaron dos periodos de tiempo diferentes y observaron una reducción en el tiempo de diagnóstico después de la introducción de los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCAS) (Takala et al., 2008). En nuestro estudio, este retraso diagnóstico no se asoció de forma significativa al desenlace de mortalidad y en las publicaciones este no ha sido un hallazgo importante que empeore los desenlaces de los pacientes, sin embargo, preocupa que comparados con otras series la diferencia de oportunidad diagnóstica supera los 9 años de diferencia. Esto podría estar afectado por la falta de reconocimiento de estas patologías por la comunidad médica, la consulta poco oportuna a los servicios médicos y la falta de criterios diagnósticos para estas enfermedades tan diversas.

La actividad clínica de la enfermedad, por otro lado, aumenta la mortalidad de forma importante en el primer año de diagnóstico de los pacientes con vasculitis sistémica primaria, siendo un factor contribuyente importante a este desenlace (Flossmann et al., 2011) y para nuestro estudio fue una variable trascendente medida mediante el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS v 3.0), que en el 53.05% de los pacientes estuvo por encima de 20 puntos, evidenciando una alta actividad de la enfermedad y en el 22.79% de los casos se registró incluso un BVAS mayor a 41 puntos; esto, tuvo una variación de acuerdo al subtipo de vasculitis presentada por los pacientes, dado que los menores puntajes de actividad clínica estuvieron relacionados con las vasculitis de grandes vasos, mientras que para las vasculitis

de pequeño vaso el BVAS fue mayor con una mediana de 16.5 puntos, siendo superior en el subgrupo de pacientes con enfermedad asociada a ANCA que fue el grueso de la población del estudio, en cuyo caso el índice de actividad tuvo una mediana de 29.5 puntos. Esto se puede explicar posiblemente por el mayor compromiso multiorgánico que tuvo este subgrupo de pacientes, en los cuales predominó el compromiso sistémico general, pulmonar y renal, los cuales se han asociado a mayor actividad clínica y a desenlaces desfavorables (Little et al., 2010), (Westman et al., 2015). En nuestra investigación, el BVAS se asoció de forma estadísticamente significativa al desenlace de mortalidad, con un puntaje más alto de 49.5 puntos en los pacientes que fallecieron. Se sabe, de acuerdo a su validación, que este índice de actividad clínica, estima el grado de actividad de la enfermedad en el momento de valoración del paciente, siendo significativo una variación mayor a 16 puntos (Mukhtyar, Lee, et al., 2009) y un puntaje mayor a 15 puntos se asocia con aumento de la mortalidad, según los hallazgos de Flossmann et al, por cada aumento de 5 puntos en el BVAS hay un aumento importante de la misma, (Flossmann et al., 2011), siendo un factor determinante a tener en cuenta en el seguimiento de los pacientes.

Las recaídas fueron considerables en los pacientes evaluados en este trabajo, y en más de la mitad de los casos hubo por lo menos una recaída (63.16%), en el 11% hubo tres recaídas en el periodo comprendido de dos años de evaluación. Este hallazgo es superior a lo reportado en la literatura en la cual en el 50% de los casos diagnosticados con vasculitis sobre todo de pequeño vaso, recaen en el primer año (Westman et al., 2015). Nuestros hallazgos contrastan además con los de la cohorte con mayor número de pacientes evaluados en cuanto a las recaídas, realizada por el grupo EUVAS, en la cual hubo recaídas en el 38% de los pacientes evaluados en un seguimiento a 5 años (Walsh et al., 2012), estas diferencias y la alta tasa de recaídas en nuestro grupo, genera preocupación, ya que los pacientes que más recaen son los que tienen peor calidad de vida y mayor índice de daño (VDI) de acuerdo a lo publicado por Koldingsnes et al (Koldingsnes & Nossent, 2002) y plantea otras posibilidades a este descubrimiento como la falta de adherencia a los tratamientos, errores de prescripción en los regímenes de medicamentos, las dificultades que presentan los pacientes para acceder a los controles médicos por barreras en el sistema de salud y las limitaciones que tienen los pacientes para tener una cita especializada por el grupo de Reumatología, teniendo en cuenta el contexto socioeconómico de los pacientes y del país en desarrollo, cuestiones que no fueron evaluadas en el presente trabajo. A pesar de esta alta tasa de recaídas, estas no se asociaron a desenlace de mortalidad de forma significativa.

Uno de los objetivos importantes de este estudio fue determinar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de VSP; encontramos que en general, los hallazgos clínicos más importantes fueron los síntomas sistémicos como la fiebre, pérdida de peso y artralgias, manifestaciones en piel principalmente lesiones purpúricas y úlceras cutáneas, a nivel otorrinolaringológico la presencia de bloqueo

nasal / secreción crónica / formación de costras / úlceras nasales y síntomas de sinusitis crónica. Hubo importante compromiso pulmonar principalmente dado por hemoptisis masiva/hemorragia alveolar, asma crónica, nódulos pulmonares o cavidades y compromiso endobronquial. El compromiso renal fue el más frecuente, principalmente dado por hematuria en casi la mitad de los pacientes, proteinuria y deterioro de la tasa de filtración glomerular, presentándose incluso como enfermedad renal en etapa terminal; el compromiso neurológico también fue importante en nuestros pacientes, sobre todo a nivel de sistema nervioso periférico, presentado como neuropatía de tipo sensorial. La presentación cardiovascular y gastrointestinal fue poco frecuente en esta investigación. Estas manifestaciones clínicas se deben interpretar teniendo en cuenta que las VSP son un grupo heterogéneo de patologías cuyos hallazgos varían de acuerdo a los vasos sanguíneos afectados, por tanto, nuestros descubrimientos se deben valorar a la luz de la cantidad de casos que se tuvieron de vasculitis de pequeño vaso, cuyo compromiso microvascular afecta principalmente riñones, vasos pulmonares de pequeño calibre, piel y vasa nervorum, lo cual se correlaciona muy bien con los datos clínicos obtenidos y con lo publicado en la literatura internacional (Scott & Watts, 2013), (Dra. Lilia Chercoles Zarate, 2016), haciendo menos frecuente las otras manifestaciones a nivel cardiovascular y gastrointestinal que se comprometen sobre todo por vasculitis de grandes y medianos vasos. Por el bajo número de casos de vasculitis de vaso variable, no se puede adjudicar estas presentaciones a este subtipo de vasculitis. Nuestros datos contrastan con otras publicaciones realizadas, por ejemplo, en la serie de González et al, en los 91 pacientes con vasculitis de mediano y pequeño vaso que caracterizaron, las manifestaciones principales fueron a nivel cutáneo, y sistémico general (fiebre, artromialgias), siendo el compromiso renal y pulmonar menor que en nuestro estudio, con prevalencias de apenas 18% y 6.5% respectivamente, igualmente la neuropatía en el 8.7% de los pacientes; estas diferencias, son explicadas porque en ese estudio el 70% de los casos diagnosticados tuvieron vasculitis por hipersensibilidad en contraste con un 10% púrpura de Henoch Schönlein y 6.3% poliangiitis microscópica y tuvieron muy poca representación de otras vasculitis (González Quijada et al., 2003), en comparación con nuestros pacientes con cuya mayoría tenían vasculitis de pequeño vaso.

Por otro lado, nuestros resultados clínicos, son concordantes con publicaciones realizadas específicamente para el subtipo de vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCAS, Cisternas et al, por ejemplo, evaluaron las características clínicas de 123 pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangiitis y poliangiitis microscópica y en esta cohorte, documentaron que el compromiso renal, pulmonar por hemorragia alveolar y compromiso del sistema nervioso periférico y cutáneo fueron las principales manifestaciones clínicas de los pacientes, siendo la hemorragia alveolar, el compromiso paranasal y ocular manifestaciones principales en los casos de granulomatosis con poliangiitis, por otra parte, Sreih et al encontraron que los pacientes hispanos tenían más compromiso renal que los pacientes caucásicos incluidos en su serie, en contraste con los síntomas otorrinolaringológicos y generales que fueron menores en el primer grupo

mencionado (Sreih et al., 2015), estos hallazgos se correlacionan bien con lo encontrado en nuestro estudio, pero por otro lado, los síntomas generales si fueron muy prevalentes en los pacientes evaluados en nuestra serie.

En cuanto a las características de laboratorio e imagen que fueron significativas en nuestra investigación, a nivel hematológico fue importante el hallazgo de leucocitosis asociada a neutrofilia y anemia normocítica normocrómica. Este primer hallazgo pudo estar en relación a actividad de la enfermedad o a las infecciones desarrolladas por los pacientes, y la anemia tenía características de ser por enfermedad crónica inflamatoria. Los reactantes de fase aguda estuvieron alterados en más de la mitad de los pacientes, siendo la velocidad de sedimentación globular (VSG) el reactante más elevado con respecto a la PCR, lo cual pueden estar en relación a las mismas razones mencionadas para la leucocitosis. Las pruebas de función renal como se mencionó anteriormente, estuvieron alteradas en casi la mitad de los pacientes de nuestra serie, con creatinina alterada en distintos grados y esto se acompañó de sedimento activo en el 50% de los casos. Hallazgos similares se describen en la cohorte de Ikeda et al, que evaluaron pacientes con vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCAS, en los cuales documentaron leucocitosis y neutrofilia y elevación de la PCR en sus pacientes. (Ikeda et al., 2015),

El 30.61% de nuestros pacientes tuvieron ANAS positivos, con títulos >1:80 en el 91.67% de los pacientes siendo los patrones más frecuentes el citoplasmático en el 20% y el homogéneo en el 33.33% de los pacientes y en ningún paciente hubo positividad para anticuerpos anti membrana basal glomerular ni crioglobulinas. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) medidos por IFI, se tomaron en el 85% de los pacientes, sin embargo, las especificidades se tomaron en menor proporción, siendo los anticuerpos anti PR3 los más frecuentemente positivos levemente en comparación con los anti MPO medidos por ELISA, reportándose títulos mayores a 1:20 en todos los casos y en el 58.68% fueron mayores a 1:80. Estas tasas de positividad son similares a las reportadas en otros estudios, por ejemplo, en el de Flores-Suárez et al donde el 74% de los pacientes tuvo medición de ANCAS por IFI pero solo un 34% tuvo medición de especificidades por ELISA (Flores-Suárez & Alba, 2015) y contrasta con lo publicado por Sreih et al que encontraron un porcentaje mayor de pacientes hispanos positivos para anticuerpos cANCA (Sreih et al., 2015). Esto tiene implicaciones clínicas importantes, teniendo en cuenta que los anticuerpos anti proteinasa 3 (anti PR3) se han asociado a mayores tasas de recaídas (Walsh et al., 2012) y a un compromiso pulmonar importante en comparación con los anti MPO, estos últimos asociados principalmente al compromiso renal y fibrosis pulmonar, además estos últimos anticuerpos contribuyen al desarrollo de enfermedad renal terminal y a fallas en el tratamiento de inducción (Cornec et al., 2016), estos hallazgos son coherentes con lo encontrado en nuestros pacientes, que tuvieron tanto compromiso pulmonar como renal de forma significativa y mayor número de recaídas con respecto a otras publicaciones como se mencionó previamente.

La realización de tomografía de alta resolución (TACAR) y el estudio histopatológico mediante la toma de biopsia, se realizaron principalmente en pacientes con alta actividad de la enfermedad, y con diagnóstico de vasculitis de pequeño vaso de forma preferencial, demostrando que los clínicos tratantes tuvieron estas herramientas como ayudas diagnósticas importantes, guiados por la clínica, Ikeda et al evidenciaron en su estudio la importancia del TACAR en los hallazgos radiológicos de las vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA, encontrando nódulos pulmonares en el 73% de pacientes anti PR3 positivos y en el 100% de los pacientes positivos para anti MPO y nódulos centrilobulillares en los pacientes anti PR3 positivos, (Ikeda et al., 2015), esto está en relación al hallazgo de nódulos pulmonares en nuestros pacientes, como uno de los hallazgos pulmonares más frecuentes. Por otro lado, las biopsias realizadas precisamente fueron de piel, riñón y pulmón en concordancia con las manifestaciones clínicas más relevantes en los pacientes de nuestro estudio.

Finalmente fue un objetivo importante determinar la mortalidad de nuestros pacientes, teniendo en cuenta que los pacientes con diagnóstico de VSP tienen un riesgo 2.7 veces mayor de morir frente a los pacientes que no tienen estos diagnósticos (Tan et al., 2017). En nuestro estudio, este desenlace adverso fue del 10.53%, que es menor a lo descrito en algunas series, como la del grupo EUVAS que estudió la sobrevida largo plazo en los pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCAS, en la cual la mortalidad fue del 25%, sin embargo, el seguimiento se hizo a 5.2 años (Flossmann et al., 2011), es decir 3.2 años más que en nuestro caso. En otro estudio publicado por Cisternas et al, la mortalidad también fue elevada, siendo del 17% para los pacientes con granulomatosis con poliangiitis y 18% para aquellos con diagnóstico de poliangiitis microscópica (Cisternas M et al., 2005), otros autores como Little et al, que estudiaron la cohorte EUVAS para desenlace de sobrevida a corto plazo en 1 año, reportaron una mortalidad del 10.7% en su estudio (Little et al., 2010), hallazgo muy similar al nuestro. Esto contrasta con la cohorte japonesa estudiada por Hasegawa et al, en la cual la mortalidad fue de apenas 4.4%. En nuestro estudio la menor sobrevida estuvo relacionada principalmente con la actividad clínica de la enfermedad, esta, determinada de forma importante por el puntaje del Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS v 3.0) alto, elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR), presencia de anemia y sedimento urinario en el uroanálisis; siendo estos laboratorios importantes en el incremento de la actividad clínica de los pacientes con un peso significativo en el score de BVAS. Este dato obtenido es importante, ya que evidencia que si bien la puntuación del BVAS se basa en parámetros clínicos, existen laboratorios como la PCR, la hemoglobina y el uroanálisis, que aportan información importante sobre la actividad clínica de las vasculitis sistémicas primarias. Otra variable que influyó en la mortalidad fue la edad, con un punto de corte de > 70 años, este mismo hallazgo fue reportado por Flossmann et al, los cuales encontraron que, por encima de los 60 años, por cada 5 años que aumente la edad, se elevaba la mortalidad en el grupo de pacientes evaluado (Flossmann et al., 2011).

El estrato socioeconómico bajo también se relacionó con aumento de la mortalidad en nuestro estudio, pudiendo estar influenciado esto por las condiciones de acceso a los servicios de salud y de atención médica especializada, así mismo, la pobreza se asocia con niveles de escolaridad más bajos, que lastimosamente no pudieron ser evaluados en la totalidad de los pacientes del estudio, pero esto puede condicionar menor entendimiento de las patologías y de su manejo por parte del paciente, ocasionando mala adherencia terapéutica y a largo plazo malos desenlaces.

En cuanto a los síntomas que se asociaron con un desenlace desfavorable en los pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria, se encontró que la fiebre la pérdida auditiva neurosensorial, la hemoptisis masiva/hemorragia alveolar, la falla respiratoria, la hipertensión pulmonar, el compromiso de la función renal con TFG estimado / medido $\leq 50\%$, creatinina sérica y el aumento de la creatinina sérica $> 30\%$ o disminución del aclaramiento de creatinina $> 25\%$ todos estos hallazgos tuvieron OR significativamente elevados para la mortalidad, así mismo, los laboratorios que más contribuyeron al desenlace adverso de los pacientes fueron la PCR elevada y la hemoglobina baja, siendo la anemia un importante laboratorio tanto para actividad clínica como para mortalidad. En la cohorte de EUVAS que evaluó la sobrevida a largo plazo de los pacientes, la mayor edad, el puntaje BVAS alto, el compromiso renal y la presencia de anemia se correlacionaron independientemente con la menor sobrevida de los pacientes, en ese estudio también fueron importantes el sexo masculino, el subtipo de vasculitis tipo poliangiitis microscópica, y la doble positividad de los ANCAS (Flossmann et al., 2011), variables que en nuestro estudio no tuvieron relación a peor desenlace. En el corto plazo, las variables que más se asocian con muerte en el primer año son el desarrollo de infecciones, eventos adversos, TFG baja y leucopenia, y la probabilidad de morir de los pacientes recién diagnosticados con VSP es del 11.1% por efectos del tratamiento, 59% por eventos adversos y 14% por actividad de la vasculitis. (Little et al., 2010). En nuestro trabajo, si bien las infecciones fueron una complicación frecuente de los pacientes, presentándose en el 40.35% de los casos y cuyo principal compromiso estuvo dado por la neumonía y sinusitis en pacientes con vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCAS, estas no tuvieron peso en el desenlace de mortalidad, en contraste con la actividad clínica de la enfermedad que si fue importante.

Por último, teniendo en cuenta los resultados del análisis multivariado realizado, se propone hacer un modelo de predicción de mortalidad, para los pacientes con vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA que incluya las variables de BVAS, fiebre, e hipertensión pulmonar explicaron mejor el desenlace de mortalidad, aumentando la misma de forma considerable al estar presentes. Esto con una sensibilidad del 66.7%, especificidad del 96.08%, y un área bajo la curva ROC de 0.9771 para detectar la probabilidad de morir en un paciente determinado. Estos hallazgos clínicos y de laboratorio son fáciles de acceder para el médico tratante y no se han incluido en un modelo predictivo para este subgrupo de pacientes, lo cual

podría contribuir al impacto y reducción controlada de la mortalidad desde la atención en consulta externa, previniendo el deterioro que requiera servicios de urgencias lo cual genera mayores costos en atención en salud e impacta negativamente los desenlaces del paciente con diagnóstico de vasculitis sistémica primaria.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas: ya que es el primer estudio de este tipo y sobre el tema en la región y en Colombia en los últimos años, proporciona una visión actualizada del comportamiento de las VSP que contrasta con lo encontrado hace algunos años en la literatura nacional sobre el tema, y es claro que las vasculitis de pequeño vaso han ido en aumento con el paso de los años y esto es relevante puesto que este subtipo de VSP tiene mayor compromiso multiorgánico, peores desenlaces e impacto en calidad de vida y costos de la atención en salud de estos pacientes. Por otro lado, al no calcularse tamaño muestral, se permitió incluir todos los registros clínicos de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión establecidos, obteniendo un buen número de casos en los dos años de seguimiento propuestos y hubo representación de todos los subtipos de vasculitis sistémica primarias, teniendo en cuenta que estas patologías son infrecuentes, esto, en comparación con los estudios tanto internacionales como nacionales previos en los cuales el tamaño de la muestra era pequeño para un mayor número de años de seguimiento o la no inclusión de casos de algunos subtipos de VSP. Se pudieron obtener la mayoría de datos relevantes para lograr los objetivos propuestos por los investigadores, lo cual permitió la adecuada caracterización de los datos clínicos, paraclínicos, sociodemográficos y determinación del desenlace y actividad clínica.

Como último punto positivo, se logró obtener variables que influyen en la mortalidad de los pacientes con estos diagnósticos, por lo cual se propone un modelo de predicción que ayude a impactar este desenlace desfavorable, desde la atención ambulatoria del paciente.

La presente investigación tiene varias limitaciones, el hecho de ser un estudio retrospectivo restringió la obtención de algunos datos que fueron importantes para el desarrollo del trabajo, ya que se perdieron y no pudieron incluirse en los análisis estadísticos posteriores, pero no afectaron los objetivos principales del mismo. Si bien la investigación se realizó en dos centros de referencia de la ciudad, el poder estadístico no fue suficiente para llegar a varias conclusiones estadísticas, lo cual limitó el potencial de desarrollo del mismo. Por esto, se hace necesario que esta investigación sea multicéntrica, con inclusión de pacientes de otras regiones con alta prevalencia de estas enfermedades para mejorar el poder del estudio. Además, no se evaluaron los tratamientos recibidos por los pacientes incluidos en el trabajo, y esto dificultó la evaluación del impacto de los efectos adversos del manejo inmunosupresor y su asociación a infecciones y complicaciones, lo cual está ampliamente sustentado en la literatura.

12. BIBLIOGRAFÍA.

- Ahn, E., Luk, A., Chetty, R., & Butany, J. (2009). Vasculitides of the gastrointestinal tract. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 26(2), 77–88. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2009.06.001>
- Bai, Y. H., Li, Z. Y., Chang, D. Y., Chen, M., Kallenberg, C. G., & Zhao, M. H. (2018). The BVAS is an independent predictor of cardiovascular events and cardiovascular disease-related mortality in patients with ANCA-associated vasculitis: A study of 504 cases in a single Chinese center. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 47(4), 524–529. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.07.004>
- Baldini, C., Talarico, R., Della Rossa, A., & Bombardieri, S. (2010). Clinical Manifestations and Treatment of Churg-Strauss Syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 36(3), 527–543. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.05.003>
- Bienvenu, B., Ly, K. H., Lambert, M., Agard, C., André, M., Benhamou, Y., Bonnotte, B., de Boysson, H., Espitia, O., Fau, G., Fauchais, A. L., Galateau-Sallé, F., Haroche, J., Héron, E., Lapébie, F. X., Liozon, E., Luong Nguyen, L. B., Magnant, J., Manrique, A., ... Mahr, A. (2016). Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Revue de Medecine Interne*, 37(3), 154–165. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.015>
- Birmingham Vasculitis Activity Score. (2020). *Definitions*, 87(version 3), 2009. <https://doi.org/10.32388/podnka>
- Brimo, F., Lachapelle, J., & Epstein, J. I. (2011). Testicular vasculitis: A series of 19 cases. *Urology*, 77(5), 1043–1048. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.01.021>
- Buck, A., Christensen, J., & McCarty, M. (2012). Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: A case report and literature review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 5(1), 36–46.
- Buerger, L. (1952). Thrombo-angiitis obliterans: A study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *The American Journal of Medicine*, 13(5), 526–532. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90015-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90015-6)
- Cañas, C., Jiménez, C., Ramírez, L., Uribe, O., Tobón, I., Torrenegra, A., Cortina, A., Muñoz, M., Gutiérrez, O., Restrepo, J., Peña, M., & Iglesias, A. (1997). Arteritis de Takayasu en Colombia. *Acta Méd. Colomb*, 22(2), 85–92.
- Castillo, G., González, L. D., León, H. A., Botero, V. M., Muñoz, C., & Chávez, M. (2014). Caracterización clínica de la enfermedad de Kawasaki en la Fundación Clínica Infantil Club Noel. *Ciencia & Salud*, 2(7), 33–39.

<http://revistas.usc.edu.co/index.php/CienciaySalud/article/view/374/332>

- Cisternas M, M., Soto S, L., Jacobelli G, S., Marinovic M, M. A., Vargas B, A., Sobarzo V, E., Saavedra M, J., Chauan I, K., Meléndez T, G., Foster B, C., Pacheco R, D., & Wainstein G, E. (2005). Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica en Santiago-Chile, 1990-2001. *Revista Medica de Chile*, 133(3), 273–278. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872005000300001>
- Cornec, D., Gall, E. C. Le, Fervenza, F. C., & Specks, U. (2016). ANCA-associated vasculitis-clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(10), 570–579. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.123>
- Del Pero, M. M., & Sivasothy, P. (2009). Vasculitis of the upper and lower airway. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 23(3), 403–417. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.02.003>
- Dra. Lilia Chercoles Zarate. (2016). ARTÍCULO DE REVISIÓN Algunas especificidades sobre las vasculitis Some specificities on vasculitis Dra. Lilia E. Chércoles Cazate. *Medisan*, 20(11), 2395–2409.
- Durand, M., & Thomas, S. L. (2012). Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: A cohort study. *Arthritis Care and Research*, 64(4), 581–588. <https://doi.org/10.1002/acr.21569>
- Flores-Suárez, L. F., & Alba, M. A. (2015). Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en un centro de tercer nivel de enfermedad respiratoria (1982-2010). *Gaceta Medica de Mexico*, 151(2), 176–185.
- Flossmann, O., Berden, A., De Groot, K., Hagen, C., Harper, L., Heijl, C., Höglund, P., Jayne, D., Luqmani, R., Mahr, A., Mukhtyar, C., Pusey, C., Rasmussen, N., Stegeman, C., Walsh, M., & Westman, K. (2011). Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(3), 488–494. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137778>
- Fries, J. F., Hunder, G. G., Bloch, D. A., Michel, B. A., Arend, W. P., Calabrese, L. H., Fauci, A. S., Leavitt, R. Y., Lie, J. T., Lightfoot, R. W., Masi, A. T., McShane, D. J., Mills, J. A., Stevens, M. B., Wallace, S. L., & Zvaifler, N. J. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Summary. *Arthritis & Rheumatism*, 33(8), 1135–1136. <https://doi.org/10.1002/art.1780330812>
- González Quijada, S., Sevil Puras, M., Valledor, A. R., & Loma, R. (2003). Análisis clínico de 91 casos de vasculitis de mediano y pequeño vaso en adultos. *Anales de Medicina Interna*, 20(9), 461–465. <https://doi.org/10.4321/s0212-71992003000900004>

- Guillevin Loic, Lhote Francois, C. P. et al. (1995). Polyarteritis nodosa Related to Hepatitis B virus. *Medicine (Baltimore)*, 74(5), 238–253.
- Gutiérrez, C. A., Consuelo, M., Coronado, H., & Restrepo, J. F. (1996). Vasculitis: análisis de 12.683 protocolos de autopsia. Estudio de 34 casos. *Revista de La Facultad de Medicina*, 44(2), 75–80.
- Hasegawa, W., Yamauchi, Y., Yasunaga, H., Sunohara, M., Jo, T., Matsui, H., Fushimi, K., Takami, K., & Nagase, T. (2015). Factors that predict in-hospital mortality in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 70(5), 585–590. <https://doi.org/10.1111/all.12597>
- Holubar, K. (1998). Robert Willan's description and treatment of cutaneous diseases 1797/1798: a bicentennial. *The Journal of Investigative Dermatology*, 110(1), 101. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00081.x>
- Hu, C. H., O'Loughlin, S., & Winkelmann, R. K. (1977). Cutaneous Manifestations of Wegener Granulomatosis. *Archives of Dermatology*, 113(2), 175–182. <https://doi.org/10.1001/archderm.1977.01640020047008>
- Iglesias-Gamarra, A., Coral, P., Quintana, G., Toro, C., Álvarez, F., Castillo, J., Quintana, M., Rondón, F., Reyes, P., Flórez, L. F., Matteson, E., Angulo, J., & Restrepo, J. F. (2007). Historia de las vasculitis primarias en Latinoamérica. *Revista Colombiana de Reumatología*, 14(4), 261–286.
- Ikeda, S., Arita, M., Misaki, K., Kashiwagi, Y., Ito, Y., Yamada, H., Hotta, M., Nishiyama, A., Ito, A., Noyama, M., Koyama, T., Notohara, K., & Ishida, T. (2015). Comparative investigation of respiratory tract involvement in granulomatosis with polyangiitis between PR3-ANCA positive and MPO-ANCA positive cases: A retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0068-1>
- Imboden, J. B. (2017). Involvement of the Peripheral Nervous System in Polyarteritis Nodosa and Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies–Associated Vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 43(4), 633–639. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.011>
- Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., Flores-Suarez, L. F., Gross, W. L., Guillevin, L., Hagen, E. C., Hoffman, G. S., Jayne, D. R., Kallenberg, C. G. M., Lamprecht, P., Langford, C. A., Luqmani, R. A., Mahr, A. D., Matteson, E. L., Merkel, P. A., ... Watts, R. A. (2013). 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis and Rheumatism*, 65(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
- Jennette, J. Charles, Falk, R. J., Andrassy, K., Bacon, P. A., Churg, J., Gross, W. L., Hagen, E. C., Hoffman, G. S., Hunder, G. G., Kallenberg, C. G. M., McCluskey, R. T., Sinico, R. A., Rees, A. J., Es, L. A. V., Waldherr, Rüd., & Wiik, A. (1994).

- Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*, 37(2), 187–192. <https://doi.org/10.1002/art.1780370206>
- Koldingsnes, W., & Nossent, H. (2002). Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*, 41(5), 572–581. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.5.572>
- Little, M. A., Nightingale, P., Verburgh, C. A., Hauser, T., De Groot, K., Savage, C., Jayne, D., & Harper, L. (2010). Early mortality in systemic vasculitis: Relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(6), 1036–1043. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109389>
- Morgan, A. J., & Schwartz, R. A. (2010). Cutaneous polyarteritis nodosa: A comprehensive review. *International Journal of Dermatology*, 49(7), 750–756. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04522.x>
- Mukhtyar, C., Guillevin, L., Cid, M. C., Dasgupta, B., De Groot, K., Gross, W., Hauser, T., Hellmich, B., Jayne, D., Kallenberg, C. G. M., Merkel, P. A., Raspe, H., Salvarani, C., Scott, D. G. I., Stegeman, C., Watts, R., Westman, K., Witter, J., Yazici, H., & Luqmani, R. (2009a). EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(3), 318–323. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.088351>
- Mukhtyar, C., Guillevin, L., Cid, M. C., Dasgupta, B., De Groot, K., Gross, W., Hauser, T., Hellmich, B., Jayne, D., Kallenberg, C. G. M., Merkel, P. A., Raspe, H., Salvarani, C., Scott, D. G. I., Stegeman, C., Watts, R., Westman, K., Witter, J., Yazici, H., & Luqmani, R. (2009b). EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(3), 310–317. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.088096>
- Mukhtyar, C., Lee, R., Brown, D., Carruthers, D., Dasgupta, B., Dubey, S., Flossmann, O., Hall, C., Hollywood, J., Jayne, D., Jones, R., Lanyon, P., Muir, A., Scott, D., Young, L., & Luqmani, R. A. (2009). Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version 3). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(12), 1827–1832. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101279>
- Neil Basu, Richard Watts, et al. (2010). EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis Neil. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
- Noel, N., Butel, N., Le Hoang, P., Koskas, F., Costedoat-Chalumeau, N., Wechsler, B., Amoura, Z., Bodaghi, B., Cacoub, P., & Saadoun, D. (2013). Small vessel involvement in Takayasu's arteritis. *Autoimmunity Reviews*, 12(3), 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.05.010>
- Ochoa, C. D., Ramírez, F., Quintana, G., Toro, C., Cañas, C., Osio, L. F., Cantillo, J., Rondón, F., Díaz, M., Coral, P., Chalem, P., Vásquez, G., Uribe, O., Ramírez, L. A., Quintana, M., Arana, B., Domínguez, A., Valle, R., Candia, L.,

- ... Iglesias-Gamarra A, A. (2009). Epidemiología de las vasculitis primarias en Colombia y su relación con lo informado para Latinoamérica. *Revista Colombiana de Reumatología*, 16(3), 248–263. [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(09\)70103-3](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(09)70103-3)
- Pagnoux, C., & Wolter, N. E. (2012). Vasculitis of the upper airways. *Swiss Medical Weekly*, 142(MARCH), 1–13. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13541>
- Paredes-rivera, G. E., & Torres-, V. (2017). Vasculitis asociadas a ANCA en la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 55(55).
- Paulley, J. W., & Hughes, J. P. (1960). Giant-cell arteritis, or artemis of the aged. *British Medical Journal*, 2(5212), 1562–1567. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5212.1562>
- Richards, B. L., March, L., & Gabriel, S. E. (2010). Epidemiology of large-vessel vasculidities. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 24(6), 871–883. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.008>
- Scott, D. G. I., & Watts, R. A. (2013). Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clinical and Experimental Nephrology*, 17(5), 607–610. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0830-8>
- Sprague, B. Y. P. H., Med, M. I. S., Mackenzie, W. C., & Surg, M. S. (1940). A CASE OF TEMPORAL ARTERITIS (HORTON-MAGATH SYNDROME). *Canadian Medical Association Journal*, 43(6), 562–564.
- Sreih, A. G., Mandhadi, R., Aldaghlawi, F., Khan, A., Irshad, V., Finn, K., & Block, J. A. (2015). ANCA-associated vasculitis in Hispanic Americans: an unrecognized severity. *Clinical Rheumatology*, 34(5), 943–948. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2617-z>
- Takala, J. H., Kautiainen, H., Malmberg, H., & Leirisalo-Repo, M. (2008). Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: Clinical presentation and diagnostic delay. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 37(6), 435–438. <https://doi.org/10.1080/03009740802238366>
- Tan, J. A., Dehghan, N., Chen, W., Xie, H., Esdaile, J. M., & Avina-Zubieta, J. A. (2017). Mortality in ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(9), 1566–1574. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210942>
- Tarabishy, A. B., Schulte, M., Papaliadis, G. N., & Hoffman, G. S. (2010). Wegener's granulomatosis: Clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Survey of Ophthalmology*, 55(5), 429–444. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.12.003>
- Villiger, P. M., & Guillevin, L. (2010). Microscopic polyangiitis: Clinical presentation.

- Vrancken, A. F. J. E., & Said, G. (2013). Vasculitic neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*, 115, 463–483. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00026-6>
- Waldman, C. W., Waldman, S. D., & Waldman, R. A. (2013). Giant Cell Arteritis. *Medical Clinics of North America*, 97(2), 329–335. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.12.006>
- Walsh, M., Flossmann, O., Berden, A., Westman, K., Höglund, P., Stegeman, C., & Jayne, D. (2012). Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis and Rheumatism*, 64(2), 542–548. <https://doi.org/10.1002/art.33361>
- Watts, R. A., Lane, S. E., Bentham, G., & Scott, D. G. I. (2000). Epidemiology of systemic vasculitis: A ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis and Rheumatism*, 43(2), 414–419. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200002\)43:2<414::AID-ANR23>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200002)43:2<414::AID-ANR23>3.0.CO;2-0)
- Watts, R., Lane, S., Hanslik, T., Hauser, T., Hellmich, B., Koldingsnes, W., Mahr, A., Segelmark, M., Cohen-Tervaert, J. W., & Scott, D. (2007). Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(2), 222–227. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.054593>
- WC, V. G. (1926). Specific lesions of peripheral blood vessels in rheumatism. *American Heart Journal*, 2(4), 474. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(72\)90023-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(72)90023-3)
- Westman, K., Flossmann, O., & Gregorini, G. (2015). The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30, i60–i66. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu392>
- Zeek, P. M. (1952). Periarthritis nodosa: a critical review*. *Am J Clin Pathol*, 22(8), 777–790.
- Zhang, W., Zhou, G., Shi, Q., Zhang, X., Zeng, X., Zhang, F., Zhou, G., Shi, Q., Zhang, X., Zeng, X., Zhang, F., & Heumatology, E. X. R. (2009). Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*, 27(52), 65–69.

